

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Juli 2002 (18.07.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/055693 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C12N 15/11**

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP02/00152**

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Januar 2002 (09.01.2002)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
101 00 586.5 9. Januar 2001 (09.01.2001) DE
101 55 280.7 26. Oktober 2001 (26.10.2001) DE
101 58 411.3 29. November 2001 (29.11.2001) DE
101 60 151.4 7. Dezember 2001 (07.12.2001) DE

LIMMER, Stephan [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). **ROST, Sylvia** [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). **HADWIGER, Philipp** [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

(74) **Anwalt: GASSNER, Wolfgang**; Nägelsbachstrasse 49a, 91052 Erlangen (DE).

(81) **Bestimmungsstaaten (national)**: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): RIBOPHARMA AG** [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

(72) **Erfinder; und**

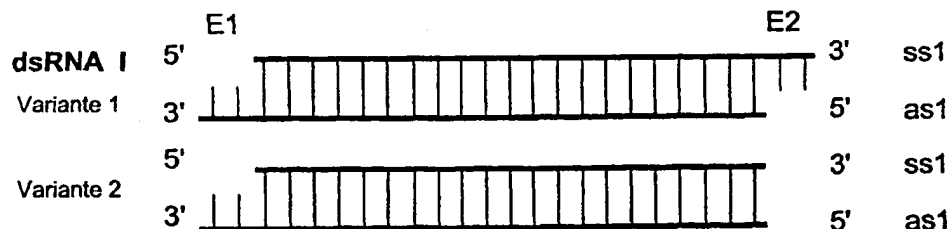
(75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): KREUTZER, Roland** [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

(84) **Bestimmungsstaaten (regional)**: ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) **Title: METHOD FOR INHIBITING THE EXPRESSION OF A TARGET GENE**

(54) **Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HEMMUNG DER EXPRESSION EINE ZIELGENS**



(57) **Abstract:** The invention relates to a method for inhibiting the expression of a target gene in a cell, comprising the following steps: introduction of an amount of at least one dual-stranded ribonucleic acid (dsRNA I) which is sufficient to inhibit the expression of the target gene. The dsRNA I has a dual-stranded structure formed by a maximum of 49 successive nucleotide pairs. One strand (as1) or at least one section of the one strand (as1) of the dual-stranded structure is complementary to the sense strand of the target gene. The dsRNA has an overhang on the end (E1) of dsRNA I formed by 1 - 4 nucleotides.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte: Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinanderfolgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinn-Strang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA am einen Ende (E1) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.



Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens

Die Erfindung betrifft ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens.

5

Aus der WO 99/32619 sowie der WO 00/44895 sind Verfahren zur Hemmung der Expression von medizinisch oder biotechnologisch interessanten Genen mit Hilfe einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA) bekannt. Die bekannten Verfahren sind zwar
10 hoch effektiv. Es besteht gleichwohl das Bedürfnis, deren Effizienz weiter zu steigern.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die Nachteile nach dem Stand der Technik zu beseitigen. Es sollen insbesondere
15 ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament angegeben werden, mit denen eine noch effizientere Hemmung der Expression eines Zielgens erreichbar ist.

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale der Ansprüche 1, 41 und
20 81 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen ergeben sich aus den Merkmalen der Ansprüche 2 bis 40, 42 bis 80 und 82 bis 120.

Mit den erfindungsgemäß beanspruchten Merkmalen wird überraschenderweise eine drastische Erhöhung der Effektivität der
25 Hemmung der Expression eines Zielgens in vitro und in vivo erreicht. Durch die besondere Ausbildung der Enden der dsRNA kann sowohl deren Effizienz bei der Vermittlung der hemmenden Wirkung auf die Expression eines Zielgens als auch deren Stabilität gezielt beeinflusst werden. Durch die Vergrößerung der
30 Stabilität wird die wirksame Konzentration in der Zelle erhöht.

Unter einem "Zielgen" im Sinne der Erfindung wird der DNA-Strang der doppelsträngigen DNA in der Zelle verstanden, welcher
35 komplementär zu einem bei der Transkription als Matritze dienenden DNA-Strang einschließlich aller transkribierten Be-

reiche ist. Bei dem "Zielgen" handelt es sich also im allgemeinen um den Sinnstrang. Der eine Strang bzw. Antisinnstrang (as1) kann komplementär zu einem bei der Expression des Zielgens gebildeten RNA-Transkript oder deren Prozessierungsprodukt, z.B. eine mRNA, sein. Unter "Einführen" wird die Aufnahme in die Zelle verstanden. Die Aufnahme kann durch die Zelle selbst erfolgen; sie kann auch durch Hilfsstoffe oder Hilfsmittel vermittelt werden. Unter einem "Überhang" wird ein endständiger einzelsträngiger Überstand verstanden, welcher nicht nach Watson & Crick gepaarte Nukleotide aufweist. Unter einer "doppelsträngigen Struktur" wird eine Struktur verstanden, bei der die Nukleotide der Einzelstränge im Wesentlichen nach Watson & Crick gepaart sind. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kann eine doppelsträngige Struktur auch einzelne Fehlpaarungen ("Mismatches") aufweisen.

Nach einer besonders vorteilhaften Ausgestaltung weist die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs bzw. Antisinnstrangs as1 und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs bzw. Sinnstrangs ss1 auf. Die dsRNA I kann auch an einem Ende glatt ausgebildet sein. In diesem Fall befindet sich das glatte Ende vorteilhafterweise auf der Seite der dsRNA I, die das 5'-Ende des einen Strangs (Antisinnstrang; as1). In dieser Ausbildung zeigt die dsRNA I einerseits eine sehr gute Effektivität und andererseits eine hohe Stabilität im lebenden Organismus. Die Effektivität insgesamt in vivo ist hervorragend. Der Überhang ist zweckmäßigerweise aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise aus 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal kann die Effektivität des Verfahrens weiter erhöht werden, wenn zumindest eine entsprechend der erfindungsgemäßen dsRNA I ausgebildete weitere dsRNA II in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs der doppelsträngigen Struktur der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist, und wobei

ein weiterer Strang oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs der doppelsträngigen Struktur der weiteren dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist. Die Hemmung der Expression des Zielgens ist in diesem Fall deutlich gesteigert. Der erste und der zweite Bereich können abschnittsweise überlappen, aneinander grenzen oder auch voneinander beabstandet sein.

Es hat sich weiter als vorteilhaft erwiesen, wenn die dsRNA I und/oder die weitere dsRNA II eine Länge von weniger als 25 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweisen. Als besonders effektiv hat sich eine Länge im Bereich zwischen 19 und 23 Nukleotidpaaren erwiesen. Die Effizienz kann weiter gesteigert werden, wenn an den vorzugsweise aus 19 bis 23 Nukleotidpaaren gebildeten Doppelsträngen einzelsträngige Überhänge von 1 bis 4 Nukleotiden vorhanden sind.

Das Zielgen kann nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal eine der in dem anhängenden Sequenzprotokoll wiedergegebenen Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweisen. Es kann auch aus der folgenden Gruppe ausgewählt sein: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene zur Expression von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierende Molekülen sowie Gene zur Expression des EGF-Rezeptors. Beim Zielgen kann es sich insbesondere um das MDR1-Gen handeln. Es kann in diesem Zusammenhang eine der Sequenzen SQ141 - 173 bestehende bzw. ein aus jeweils zusammengehörenden Antisinn (as)- und Sinnsequenzen (ss) kombinierte dsRNA I/II verwendet werden.

Nach einem weiteren vorteilhaften Ausgestaltungsmerkmal wird die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt.

Das Zielgen wird zweckmäßigerweise in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert. Es kann Bestandteil eines Virus oder Viroids, insbesondere eines humanpathogenen Virus oder Viroids, sein. Das Virus oder Viroid kann auch ein
5 tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid sein.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal ist vorgesehen, dass die ungepaarten Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

10

Zumindest ein Ende der dsRNA I/II kann modifiziert werden, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken. Vorteilhafterweise wird dazu der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt
15 der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht. Die chemische Verknüpfung kann durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-
20 Ionenkoordination gebildet werden. Es hat sich weiter als zweckmäßig und die Stabilität erhöhend erwiesen, wenn die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes gebildet ist. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen hinsichtlich der chemischen Verknüpfung können den Merkmalen der Ansprüche 24
25 bis 30 entnommen werden, ohne dass es dafür einer näheren Erläuterung bedarf.

Die dsRNA I/II kann dann besonders einfach in die Zelle eingeschleust werden, wenn sie in micellare Strukturen, vorteil-
30 hafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird. Zum Transport der dsRNA I/II in die Zelle hat es sich auch als vorteilhaft erwiesen, dass diese an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon um-
35 geben werden. Das Hüllprotein kann vom Polyomavirus abgeleitet sein. Das Hüllprotein kann insbesondere das Virus-Protein

1 und/oder das Virus-Protein 2 des Polyomavirus enthalten. Nach einer weiteren Ausgestaltung ist vorgesehen, dass bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist. Ferner ist es von Vorteil, dass der eine Strang der dsRNA I/II (as1/2) zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist. Die Zelle kann eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle sein.

10

Weiterhin hat es sich gezeigt, dass die dsRNA I/II vorteilhafterweise bereits in einer Menge von höchstens 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht werden kann. Bereits in dieser geringen Dosis wird eine ausgezeichnete Effektivität erzielt.

15

Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen und dann oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht werden kann.

20

Erfindungsgemäß ist weiterhin die Verwendung einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (Antisinnstrang; as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

25

30

Nach weiterer Maßgabe der Erfindung ist ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausrei-

35

chenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die
5 dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

Wegen der weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der dsRNA I/II
10 wird auf die vorangegangenen Ausführungen verwiesen.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Zeichnungen und Ausführungsbeispiele beispielhaft erläutert. Es zeigen:

15 Fig. 1a, b schematisch eine erste und zweite doppelsträngige RNA und

Fig. 2 schematisch ein Zielgen,

20 Fig. 3 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (erstes Experiment),

Fig. 4 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (zweites Experiment),
25

Fig. 5 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (drittes Experiment),
30

Fig. 6 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (viertes Experiment),
35

- Fig. 7 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in HeLa-S3-Zellen (fünftes Experiment),
- 5 Fig. 8 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von NIH/3T3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,
- 10 Fig. 9 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von HeLa-S3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw. nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,
- 15 Fig. 10 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 11 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in humanem Serum,
- 20 Fig. 12 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 13 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in humanem Serum,
- 25 Fig. 14 gelelektrophoretische Auftrennung von K3 nach Inkubation in Maus-Serum,
- 30 Fig. 15 gelelektrophoretische Auftrennung von PKC1/2 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 16 gelelektrophoretische Auftrennung von S1A/S4B nach Inkubation in humanem Serum,

- Fig. 17 gelelektrophoretische Auftrennung von K2 nach Inkubation in humanem Serum und
- Fig. 18 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an
5 Nieren-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- Fig. 19 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Herz-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- 10 Fig. 20 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Pankreas-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- Fig. 21 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im
15 Plasma,
- Fig. 22 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression in der Niere,
- 20 Fig. 23 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im Herz,
- Fgi. 24 Western-Blot-Analyse der EGFR-Expression in U-
87 MG Glioblastom-Zellen,
25
- Fig. 25a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 74 Stunden geerntet wurden,
- 30 Fig. 25b Quantifizierung der Banden nach Fig. 25a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,
- Fig. 26a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in
35 der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 48 Stunden geerntet wurden,

Fig. 26b Quantifizierung der Banden nach Fig. 26a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,

5

Fig. 27 vergleichende Darstellung einer durchlicht- und fluoreszenzmikroskopischen Aufnahme einer Transfektion mit 175 nM dsRNA (Sequenz R1 in Tabelle 4).

10

Die in den Fig. 1a und 1b schematisch gezeigten doppelsträngigen Ribonukleinsäuren dsRNA I und dsRNA II weisen jeweils ein erstes Ende E1 und ein zweites Ende E2 auf. Die erste und die zweite Ribonukleinsäure dsRNA I/dsRNAII weisen an ihren
15 beiden Enden E1 und E2 einzelsträngige, aus etwa 1 bis 4 ungepaarten Nukleotiden gebildete Abschnitte auf. Es sind zwei mögliche Varianten dargestellt (Variante 1 und 2), wobei Variante 2 ein glattes Ende (E2) aufweist. Das glatte Ende kann jedoch auch in einer weiteren Variante am anderen Ende (E1)
20 liegen.

In Fig. 2 ist schematisch ein auf einer DNA befindliches Zielgen gezeigt. Das Zielgen ist durch einen schwarzen Balken kenntlich gemacht. Es weist einen ersten Bereich B1 und einen
25 zweiten Bereich B2 auf.

Jeweils der eine Strang der ersten dsRNA I (as1) bzw. der zweiten dsRNA II (as2) ist komplementär zum entsprechenden Bereich B1 bzw. B2 auf dem Zielgen.

30

Die Expression des Zielgens wird dann besonders wirkungsvoll gehemmt, wenn die dsRNA I/dsRNA II an ihren Enden E1, E2 einzelsträngige Abschnitte aufweist. Die einzelsträngigen Abschnitte können sowohl am Strang as1 oder as2 als auch am Gegenstrang (ss1 bzw. ss2) oder am Strang as1, as2 und am Gegenstrang ausgebildet sein.
35

Die Bereiche B1 und B2 können, wie in Fig. 2 gezeigt, von einander beabstandet sein. Sie können aber auch aneinander grenzen oder überlappen.

5

I. Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten:

Es wurden aus Sequenzen des Yellow Fluorescent Proteine (YFP), einer Variante des GFP (Grün-fluoreszierendes Protein) der Alge *Aequoria victoria* abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) hergestellt und zusammen mit einem YFP-kodierenden Plasmid in Fibroblasten mikroinjiziert. Anschließend wurde die Fluoreszenzabnahme gegenüber Zellen ohne dsRNA ausgewertet.

15 Versuchsprotokoll:

Mittels eines RNA-Synthesizer (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen SQ148, 149 und SQ159 ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung mit Hilfe der HPLC. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur. Die so erhaltenen dsRNAs wurden in die Testzellen mikroinjiziert.

Als Testsystem für diese Zellkultur-Experimente diente die murine Fibroblasten-Zelllinie NIH/3T3, ECACC No. 93061524 (European Collection of Animal Cell Culture). Für die Mikroinjektionen wurde das Plasmid pCDNA-YFP verwendet, das ein 800bp großes Bam HI/Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden Restriktionsschnittstellen des Vectors pCDNA3 enthält. Die Expression des YFP wurde unter dem Einfluß gleichzeitig mit-transfizierter sequenzhomologer dsRNA untersucht. Die Auswer-

tung unter dem Fluoreszenzmikroskop erfolgte frühestens 3 Stunden nach Injektion anhand der grünen Fluoreszenz.

Vorbereitung der Zellkulturen:

5 Die Kultivierung der Zellen erfolgte in DMEM mit 4,5 g/l Glucose, 10 % fötalem Kälberserum (FCS), 2 mM L-Glutamin, Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom) im Brutschrank unter 5 % CO₂-Atmosphäre bei 37°C. Die Zellen wurden alle 3 Tage passagiert, um sie in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten. Einen Tag vor der Durchführung der
10 Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/TEDTA, Biochrom) und mit einer Zelldichte von $0,3 \times 10^5$ Zellen in beschichteten Petrischalen (CORNING® Cell Culture Dish, 35 mm, Corning Inc., Corning, USA) ausgesät. Die Petrischalen wurden mit 0,2 % Gelatine (Biochrom) für mindestens
15 30 Minuten bei 37°C inkubiert, einmal mit PBS gewaschen und sofort für die Aussaat der Zellen verwendet. Um ein Wiederfinden individueller Zellen zu ermöglichen, wurden CELLocate Coverslips der Fa. Eppendorf (Square size 55 µm) verwendet.

20

Mikroinjektion:

Zur Durchführung der Mikroinjektion wurden die Petrischalen ca. 10 Minuten aus dem Brutschrank genommen. Pro Schale und Ansatz wurden ca. 50 Zellen mikroinjiziert (FemtoJet; Mikro-
25 manipulator 5171, Eppendorf). Für die Mikroinjektion wurden Glaskapillaren (FemtoTip) der Firma Eppendorf mit einem Spitzeninnendurchmesser von 0,5 µm verwendet. Die Injektionsdauer betrug 0,8 Sekunden und der Druck 30 hPa. Durchgeführt wurden die Mikroinjektionen an einem Olympus IX50 Mikroskop mit
30 Fluoreszenzeinrichtung. Als Injektionspuffer wurde 14 mM NaCl, 3 mM KCl, 10 mM KH₂PO₄, pH 7,0 verwendet, der 0,01 µg/µl pcDNA-YFP enthielt. Zur Überprüfung einer erfolgreichen Mikroinjektion wurde der Injektionslösung jeweils 0,08% (w/v) an Dextran-70000 gekoppeltes Texas-Rot (Molecular Probes,
35 Leiden, Niederlande) zugesetzt. Um die Inhibition der YFP-Expression mit spezifischer dsRNA zu untersuchen, wurden der

Injektionslösung dsRNAs zugegeben: Ansatz 1: 0,1 μ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/149); Ansatz 2: 0,1 μ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/159); Ansatz 3: ohne RNA. Nach der Mikroinjektion wurden die Zellen für mindestens drei weitere
5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Danach wurden die intrazelluläre YFP-Fluoreszenz am Mikroskop ausgewertet:
gleichzeitig rot und grün-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, es wird keine Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA beobachtet; bzw. es handelt sich um
10 Kontrollzellen, in die keine dsRNA injiziert wurde;
nur rot-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, die dsRNA inhibiert YFP-Expression.

Ergebnisse:

15 Bei einer dsRNA-Konzentration von 0,1 μ M konnte beim Einsatz der dsRNA mit den an beiden 3'-Enden um je zwei Nukleotide überstehenden Einzelstrangbereichen (Sequenzprotokoll SQ148/159) eine merklich erhöhte Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten beobachtet werden im Vergleich zur
20 dsRNA ohne überstehende Einzelstrangenden (Tabelle 1).

Die Verwendung von kurzen, 19-25 Basenpaare enthaltenden, dsRNA-Molekülen mit Überhängen aus wenigen, vorzugsweise 1 bis 3 nicht-basengepaarten, einzelsträngigen Nukleotiden er-
25 möglicht somit eine vergleichsweise stärkere Hemmung der Genexpression in Säugerzellen als die Verwendung von dsRNAs mit derselben Anzahl von Basenpaaren ohne die entsprechenden Einzelstrangüberhänge bei jeweils gleichen RNA-Konzentrationen.

Ansatz	Name	Sequenzprotokoll-Nr.	0.1 μ M
1	S1A/ S1B	SQ148 SQ149	+
2	S1A/ S4B	SQ148 (überstehende Enden) SQ159	+++
3		ohne RNA	-

Tabelle 1: Die Symbole geben den relativen Anteil an nicht oder schwach grün-fluoreszierenden Zellen an (+++ > 90%; ++ 60-90%; + 30-60%; - < 10%).

5

II. Hemmung der Genexpression eines Zielgens in kultivierten HELA-S3-Zellen und Mausfibroblasten durch dsRNA:

- 10 Die Effektivität der Inhibition der YFP-Expression nach transienter Transfektion eines YFP-codierenden Plasmids auf der Basis der RNA-Interferenz mit dsRNAs läßt sich durch Gestaltung der 3'-Enden und der Länge des basengepaarten Bereichs modulieren.

15

Ausführungsbeispiel:

- Zum Wirksamkeitsnachweis der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der Genexpression wurden transient transfizierte
- 20 NIH/3T3-Zellen (Fibroblasten aus NIH Swiss Mausembryo, ECCAC (European collection of animal cell culture) Nr. 93061524) und HELA-S3 (humane cervikale Karzinomzellen, DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) Nr. ACC 161) verwendet. Für die Transfektion wurde das Plasmid pcDNA-YFP
- 25 verwendet, das ein 800 bp großes Bam HI /Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden Schnittstellen des Vektors pcDNA3 enthält. Aus der Sequenz des gelb-fluoreszierenden Proteins (YFP) abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) wurden herge-

stellt und zusammen mit dem Plasmid pcDNA-YFP transient in die Fibroblasten transfiziert (Die verwendeten spezifischen dsRNAs sind in ihren Antisinn-Strängen komplementär zu entsprechenden Abschnitten der Gensequenzen von sowohl YFP als auch GFP). Nach 48 Stunden wurde die Fluoreszenzabnahme quantifiziert. Als Kontrollen fungierten Zellen, die entweder nur mit pcDNA-YFP oder mit pcDNA-YFP und einer Kontroll-dsRNA (nicht aus der YFP-Sequenz abgeleitet) transfiziert wurden.

10 Versuchsprotokoll:

dsRNA-Synthese:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Aussaat der Zellen:

30 Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der NIH/3T3-Zellen und der HELA-S3 erfolgte im Brutschrank (CO₂-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO₂ und gesättigter

Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco`s modified eagle medium, Biochrom), für die Mausfibroblasten, und Ham`s F12 für die HELA-Zellen mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA, Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von $1,0 \times 10^4$ Zellen/Vertiefung in einer 96-Loch-Platte (Multiwell Schalen 96-Well Flachboden, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 150 µl Wachstumsmedium ausgesät.

15

Durchführung der transienten Transfektion:

Die Transfektion wurde mit Lipofectamine Plus™ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers durchgeführt. Pro Well wurden 0,15 µg pcDNA-YFP-Plasmid eingesetzt. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug 60 µl. Es wurden jeweils 3-fach-Proben angesetzt. Die Plasmid-DNA wurde zuerst zusammen mit der dsRNA komplexiert. Dazu wurde die Plasmid-DNA und die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt und pro 0,1 µg Plasmid-DNA 1 µl PLUS Reagent eingesetzt (in einem Volumen von 10 µl) und nach dem Mischen für 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Während der Inkubation wurde pro 0,1 µg Plasmid-DNA 0,5 µl Lipofectamine in insgesamt 10 µl serumfreiem Medium verdünnt, gut gemischt, zu dem Plasmid/dsRNA/PLUS-Gemisch zugegeben und nochmals 15 Minuten inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 200 µl serumfreiem Medium gewaschen und danach mit 40 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 20 µl DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine pro

Well wurden die Zellen für 2,5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Anschließend wurden die Zellen nach der Inkubation 1 x mit 200 µl Wachstumsmedium gewaschen und für 24 Stunden bis zur Detektion der Fluoreszenz in 200 µl Wachstumsmedium im Brutschrank inkubiert.

Detektion der Fluoreszenz:

24 Stunden nach dem letzten Mediumwechsel wurde die Fluoreszenz der Zellen am Fluoreszenz-Mikroskop (IX50-S8F2, Fluoreszenz-Einheit U-ULS100Hg, Brenner U-RFL-T200, Olympus) mit einer USH-I02D-Quecksilber-Lampe (USHIO Inc., Tokyo, Japan), ausgestattet mit einem WIB-Fluoreszenz-Würfel und einer digitalen CCD-Kamera (Orca IIm, Hamamatsu) und C4742-95 Kamera-Controller) photographiert. Die Auswertung der Fluoreszenzaufnahmen erfolgte mit der analysis-Software 3.1 (Soft Imaging Sytem GmbH, Deutschland). Um die YFP-Fluoreszenz in Relation zur Zelldichte zu setzen, wurde eine Zellkernfärbung (Hoechst-Staining) durchgeführt. Dazu wurden die Zellen in 100 µl Methycarnoy (75% Methanol, 25% Eisessig) zuerst für 5 und danach nochmals für 10 Minuten in Methycarnoy fixiert. Nach dem Lufttrocknen wurden die fixierten Zellen für 30 Minuten im Dunkeln mit 100 µl pro Well Hoechst-Farbstoff (75 ng/ml) inkubiert. Nach 2maligem Waschen mit PBS (PBS Dulbecco w/o Ca²⁺, Mg²⁺, Biochrom) wurden die Hoechst-gefärbten Zellen unter dem Fluoreszenz-Mikroskop (Olympus, WU-Fluoreszenz-Würfel für Hoechst) photographiert.

In den Fig. 3 bis 9 sind die Ergebnisse zur Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA in kultivierten Zellen zusammengefasst:

30

In Fig. 3, 4, 5 und 6 sind die Effekte von YFP-spezifischen dsRNAs und von Kontroll-dsRNAs auf die YFP-Expression in NIH/3T3-Mausfibroblasten nach transienter Transfektion zusammengefasst. Die Experimente wurden wie im Versuchsprotokoll

beschrieben durchgeführt. Die Konzentration der dsRNA bezieht sich auf die Konzentration im Medium während der Transfektionsreaktion. Die Bezeichnungen für die dsRNAs sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Dargestellt ist die relative Fluoreszenz pro Bildausschnitt in Flächenprozent. Pro Well wurden 3 verschiedene Bildausschnitte ausgewertet. Die Mittelwerte ergeben sich aus den 3-fach-Ansätzen.

In den Fig. 7 und 9 ist die spezifische Inhibition der YFP-Genexpression durch dsRNAs in HELA-S3-Zellen dargestellt.

10 In Fig. 7 ist die hemmende Wirkung unterschiedlich gestalteter dsRNA-Konstrukte (Tabelle 2) in verschiedenen Konzentrationen auf die Expression von YFP in HeLa-Zellen dargestellt. Fig. 8 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten NIH/3T3-Maus-

15 fibroblasten ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

8A: YFP-Kontrolle

8B: S1, 10 nM

8C: S4, 10 nM

20 8D: S7, 10 nM

8E: S7/S11, 1 nM

8F: S7/S12, 1 nM

Fig. 9 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten HELA-3S-Zellen ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

25

9A: K2-Kontrolle, 10 nM

9B: S1, 10 nM

30 9C: S4, 10 nM

9D: S7, 10 nM

9E: S7/11, 1 nM

9F: S7/12, 1 nM

9G: S1A/S4B, 10 nM

9H: YFP-Kontrolle

Ergebnisse:

- 5 Fig. 3 zeigt, dass die YFP-Expression nach transienter
Kotransfektion von Mausfibroblasten mit dem YFP-Plasmid und
spezifisch gegen die YFP-Sequenz gerichteten dsRNAs dann be-
sonders wirkungsvoll gehemmt wird, wenn die 3'-Enden der 22
und 19 Basenpaare enthaltenden Bereiche der dsRNAs einzel-
10 strängige Abschnitte von 2 Nukleotiden (nt) aufweisen. Wäh-
rend die dsRNA S1 mit glatten 3'-Enden bei einer Konzentrati-
on von 1 nM (bezogen auf die Konzentration im Zellkultur-
Medium während der Durchführung der Transfektion) keine inhi-
bitorischen Effekte auf die YFP-Expression zeigt, inhibieren
15 die dsRNAs S7 (19 Nukleotidpaare) und S4 (22 Nukleotidpaare)
mit jeweils 2nt Überhängen an beiden 3'-Enden die YFP-
Expression um 50 bzw. um 70% im Vergleich zu den entsprechen-
den Kontroll-dsRNAs K3 und K2. Bei einer Konzentration von 10
nM inhibiert die als S1 bezeichnete dsRNA mit glatten Enden
20 die YFP-Expression um ~65%, während die Inhibition der YFP-
Expression durch die S4 dsRNA ~93% beträgt (Fig. 4). Der in-
hibitorische Effekt der mit S4 und S7 bezeichneten dsRNAs ist
konzentrationsabhängig (Fig. 3 und 4, siehe auch Fig. 7).
- 25 Fig. 4 zeigt, dass für die effiziente Unterdrückung der YFP-
Genexpression die einzelsträngige Ausbildung nicht an beiden
3'-Enden (auf Sinn- und Antisinn-Strang) notwendig ist. Um
eine möglichst effektive Inhibition der YFP-Expression zu er-
reichen, ist lediglich der 2nt-Überhang am 3'-Ende auf dem
30 Antisinn-Strang notwendig. So liegt die Inhibition der YFP-
Expression bei einer Konzentration von 1 nM bei den beiden
dsRNAs S4 (mit 2nt-Überhängen auf beiden 3'-Enden) und
S1A/S4B (mit einem 2nt-Überhang auf dem 3'-Ende des Antisinn-
Stranges) bei ~70%. Befindet sich dagegen der 2nt-Überhang

auf dem 3'-Ende des Sinn-Stranges (und das 3'-Ende des Antisinn-Stranges trägt keinen einzelsträngigen Bereich), so liegt die Inhibition der YFP-Genexpression lediglich bei 50%. Analog ist die Inhibition bei höheren Konzentrationen deutlich besser, wenn mindestens das 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2nt-Überhang trägt.

Eine deutlichere Hemmung der YFP-Expression wird erreicht, wenn der basengepaarte Bereich 21 Nukleotid-Paare statt 22 (S1 und S4), 20 (S13 bzw. S13/14) oder 19 (S7) umfasst (Fig. 5, 6 und 7). So beträgt die Inhibition der YFP-Expression durch S1 (22 Basenpaarungen mit glatten Enden) in einer Konzentration von 5 nM ~40%, während die Inhibition durch S7/S12 (21 Basenpaarungen mit glatten Enden), ebenfalls mit 5 nM bei ~92% liegt. Weist die dsRNA mit 21 Basenpaarungen noch einen 2nt-Überhang am Antisinnstrang-3'-Ende (S7/S11) auf, so liegt die Inhibition bei ~ 97% (verglichen mit ~73% Inhibition durch S4 und ~70% Inhibition durch S7).

20

III. Untersuchung der Serumstabilität der doppelsträngigen RNA (dsRNA):

Ziel ist es, die in den Zellkulturen gefundene Effektivität der durch dsRNAs vermittelten Hemmung der Genexpression von Zielgenen für den Einsatz *in vivo* zu steigern. Dies wird durch eine verbesserte Stabilität der dsRNAs im Serum und durch eine daraus resultierende verlängerte Verweilzeit des Moleküls im Kreislauf bzw. die damit verbundenen erhöhte-wirksame- Konzentration des funktionellen Moleküls erreicht.

30

Ausführungsbeispiel:

Die Serumstabilität der die GFP-Expression hemmenden dsRNAs wurde ex vivo in murinem und humanem Serum getestet.

Versuchsprotokoll:

5

Die Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum mit der entsprechenden dsRNA erfolgte bei 37°C. Es wurden je 85 µl Serum mit 15 µl 100µM dsRNA inkubiert. Nach bestimmten Inkubationszeiten (30 min, 1h, 2h, 4h, 8h, 12h, 24h) wurden die Proben
10 bei -80°C eingefroren. Als Kontrolle wurde dsRNA ohne Serum (+85 µl ddH₂O) und dsRNA mit Serum zum Zeitpunkt 0 verwendet.

Für die Isolierung der dsRNA aus dem Inkubationsansatz, die auf Eis erfolgte, wurden jeweils 400 µl 0,1% SDS zu den An-
15 sätzen gegeben und diese einer Phenolextraktion unterzogen: Pro Ansatz wurden 500 µl Phenol : Chloroform : Isoamylalkohol (IAA, 25:24:1, Roti®-Phenol, Roth, Karlsruhe) zugegeben und für 30 sec auf höchster Stufe gevortext (Vortex Genie-2; Scientific Industries). Nach 10minütiger Inkubation auf Eis
20 erfolgte die Phasentrennung durch Zentrifugation bei 12.000xg, 4°C, für 10 min (Sigma 3K30, Rotor 12131-H). Die obere wässrige Phase (ca. 200 µl) wurde abgenommen und zuerst einem DNase I- und danach einem Proteinase K - Verdau unterzogen: Zugabe von 20 µl 10xfach DNaseI-Puffer (100 mM Tris, pH 7,5, 25 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂) und 10 U DNase I (D7291,
25 Sigma-Aldrich), 30 min Inkubation bei 37°C, erneute Zugabe von 6 U DNase I und Inkubation für weitere 20 min bei 37°C, Zugabe von 5 µl Proteinase K (20 mg/ml, 04-1075, Peqlab, Deutschland) und 30 min Inkubation bei 37°C. Danach wurde ei-
30 ne Phenolextraktion durchgeführt. Dazu wurde 500 µl Phenol : Chloroform : IAA (25:24:1) zugegeben, 30 sec auf höchster Stufe gevortext, 10 min bei 12.000xg, 4°C, zentrifugiert, der Überstand abgenommen und nacheinander mit 40 µl 3 M Na-Ac (Natriumacetat), pH 5,2, und 1 ml 100% EtOH versetzt, dazwi-

- schen gut gemischt und für mindestens 1 h bei -80°C gefällt. Das Präzipitat wurde durch Zentrifugation bei $12.000\times g$ für 30 min und 4°C pelletiert, mit 70% EtOH gewaschen und erneut zentrifugiert (10 min, $12.000\times g$, 4°C). Das luftgetrocknete Pellet wurde in 30 μl RNA-Gelauftragspuffer (7 M Harnstoff, 1 x TBE (0,09 M Tris-Borat, 0,002 M EDTA (Ethylendiamintetraacetat), 0,02% (w/v) Bromphenolblau, 0,02% (w/v) Xylencyanol) aufgenommen und bis zum Gelauftrag bei -20°C gelagert.
- 10 Zur Charakterisierung der dsRNA wurde eine analytische, denaturierende Polyacrylamid-Gelelektrophorese (analytische PAGE) durchgeführt. Die Harnstoffgele wurden kurz vor dem Lauf hergestellt: 7M Harnstoff (21g) wurde in 25 ml 40% wässrige Acrylamid/Bisacrylamid Stammlösung (Rotiphorese-Gel, A515.1, 15 Roth) und 5 ml 10 x TBE (108 g Tris, 55 g Borsäure, 9,3 g EDTA pro l Aqua dest.) unter Rühren gelöst und auf 50 ml mit Aqua dest. aufgefüllt. Kurz vor dem Gießen wurden 50 μl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamin) und 500 μl 10% APS (Ammoniumperoxidisulfat) zugesetzt. Nach dem Auspolymerisieren 20 wurde das Gel in eine vertikale Elektrophorese-Apparatur (Merck, Darmstadt) eingesetzt und ein Vorlauf für 30 min bei konstant 40 mA Stromstärke durchgeführt. Als Laufpuffer wurde 1 x TBE-Puffer verwendet. Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die RNA-Proben für 5 min bei 100°C erhitzt, auf Eis abgekühlt 25 und für 20 sec in einer Tischzentrifuge (Eppendorf, minispin) abzentrifugiert. Es wurden je 15 μl auf das Gel aufgetragen. Der Lauf erfolgte für ca. 2h bei einem konstanten Stromfluß von 40 mA. Nach dem Lauf wurde das Gel 30 min bei RT (Raumtemperatur) mit Stains all-Färbelösung (20 ml Stains all 30 Stammlösung (200 mg Stains all in 200 ml Formamid gelöst) mit 200 ml Aqua dest. und 180 ml Formamid versetzt) gefärbt und die Hintergrundfärbung danach durch Spülen in Aqua dest. für 45 min entfernt. Die Gele wurden mit dem Photodokumentationssystem Image Master VDS von Pharmacia photographiert.

Die Fig. 10 bis 17 zeigen die Serumstabilität der dsRNA nach Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum und nachfolgender elektrophoretischer Auftrennung im 20%igem 7M Harnstoffgel.

5 **Fig. 10: Inkubation von S1 (0-22-0) in Maus-Serum**

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. zum Zeitpunkt 0
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 12 Stunden
8. 2 μ l 100 μ M S1 ohne Inkubation
- S1A) Sinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1A)
- 15 S1B) Antisinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1B)

Fig. 11: Inkubation von S1 (0-22-0) in humanem Serum

1. 2 μ l 100 μ M S1 unbehandelt (ohne Inkubation)
2. für 30 Minuten
3. für 2 Stunden
- 20 4. für 4 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 8 Stunden
7. für 12 Stunden
8. für 24 Stunden
- 25 S1A) Sinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1A)
- S1B) Antisinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1B)

Fig. 12: Inkubation von S7 (2-19-2) in Maus-Serum

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 30 Minuten
- 30 3. für 4 Stunden
4. für 12 Stunden

Fig. 13: Inkubation von S7 (2-19-2) in humanem Serum

1. Sinnstrang S7 (10 μ l 20 μ M S7A)

2. Antisinnstrang S7 (10 μ l 20 μ M S7B)
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
5. für 2 Stunden
- 5 6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 12 Stunden
9. für 24 Stunden
10. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)

10 **Fig. 14: Inkubation von K3 (2-19-2) in Maus-Serum**

1. Sinnstrang K3 (10 μ l 20 μ M K3A)
2. Antisinnstrang K3 (10 μ l 20 μ M K3B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. zum Zeitpunkt 0 (mit Serum)
- 15 5. für 30 Minuten
6. für 1 Stunde
7. für 2 Stunden
8. für 4 Stunden
9. für 12 Stunden

20 **Fig. 15: Inkubation von PKC1/2 (0-22-2) in Maus-Serum**

1. für 30 Minuten
2. für 1 Stunde
3. für 2 Stunden
4. für 4 Stunden
- 25 5. für 12 Stunden
6. 2 μ l 100 μ M PKC1/2 (unbehandelt)

Fig. 16: Inkubation von S1A/S4B (0-22-2) in humanem Serum

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 24 Stunden
- 30 3. für 12 Stunden
4. für 8 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 4 Stunden

7. für 2 Stunden
8. für 30 Minuten
9. Sinnstrang S1A (10 μ l 20 μ M S1A)
10. Antisinnstrang S4B (10 μ l 20 μ M S4B)

5 **Fig. 17: Inkubation von K2 (2-22-2) in humanem Serum**

1. Sinnstrang K2 (10 μ l 20 μ M K2A)
2. Antisinnstrang K2 (10 μ l 20 μ M K2B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. für 30 Minuten
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 8 Stunden
9. für 12 Stunden
- 15 10. für 24 Stunden

Ergebnisse:

dsRNAs ohne einzelsträngige Bereiche an den 3'-Enden sind im
20 Serum sowohl von Mensch und Maus wesentlich stabiler als
dsRNAs mit einzelsträngigen 2nt-Überhängen an den 3'-Enden
(Fig. 10 bis 14 und 17). Nach 12 bzw. 24 Stunden Inkubation
von S1 in murinem bzw. humanem Serum ist noch immer eine Ban-
de in der ursprünglichen Größe fast vollständig erhalten. Da-
25 gegen nimmt bei dsRNAs mit 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden
die Stabilität in humanem als auch im murinen Serum deutlich
ab. Bereits nach 4 Stunden Inkubation von S7 (Fig. 12 und 13)
oder K3 (Fig. 14) ist keine Bande in der Originalgröße mehr
detektierbar.

30

Um die Stabilität von dsRNA im Serum zu erhöhen, ist es aus-
reichend, wenn die dsRNA ein glattes Ende besitzt. Im Maus-
Serum ist nach 4 Stunden Inkubation (Fig. 15, Bahn 4) die

Bande in der Originalgröße kaum abgebaut im Vergleich zu S7 (nach 4 Stunden vollständiger Abbau; Fig. 12, Bahn 3).

- Als optimaler Kompromiß hinsichtlich der biologischen Wirksamkeit von dsRNA kann die Verwendung von dsRNA mit einem glattem Ende und einem einzelsträngigem Bereich von 2 Nukleotiden angesehen werden, wobei sich der einzelsträngige Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges befinden sollte.
- 10 Die hier verwendeten Sequenzen sind aus der nachstehenden Tabelle 2 und den Sequenzprotokollen SQ148-151 und 153-167 ersichtlich.

Name	Sequenz- proto- koll-Nr.	dsRNA-Sequenz	
S1	SQ148 SQ149	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUC -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-0
S7	SQ150 SQ151	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUG -5'	2-19-2
K1	SQ153 SQ154	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3' (B) 3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	0-22-0
K3	SQ155 SQ156	(A) 5'-GAUGAGGAUCGUUUCGCAUGA-3' (B) 3'-UCCUACUCCUAGCAAAGCGUA-5'	2-19-2
K2	SQ157 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	2-22-2
S1A/ S4B	SQ148 SQ159	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUC -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-2

PKC 1/2	SQ160	(A)	5'- CUUCUCCGCCUCACACCGCUGCAA -3'	2-22-0
	SQ161	(B)	3'- GAAGAGGCGGAGUGUGGCGACG -5'	
S7/S12	SQ150	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3'	0-21-0
	SQ162	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	
S7/S11	SQ150	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3'	0-21-2
	SQ163	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	
S13	SQ164	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACU -3'	0-20-2
	SQ165	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	
S13/14	SQ164	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACU -3'	0-20-0
	SQ166	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	
S4	SQ167	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUCUU -3'	2-22-2
	SQ159	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	
K1A/ K2B	SQ153	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3'	0-22-2
	SQ158	(B)	3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	
K1B/ K2A	SQ154	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3'	2-22-0
	SQ157	(B)	3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	
S1B/ S4A	SQ149	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUCUU -3'	2-22-0
	SQ167	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	

Tabelle 2

IV. In vivo-Studie:

5

Es wurde „GFP-Labormäusen“, die das Grün-fluoreszierende Protein (GFP) in allen Proteinbiosynthese betreibenden Zellen exprimieren, doppelsträngige RNA (dsRNA), die aus der GFP-Sequenz abgeleitet wurde, bzw. unspezifische dsRNA intravenös

10 in die Schwanzvene injiziert. Am Versuchsende wurden die Tie-

re getötet und die GFP-Expression in Gewebeschnitten und im Plasma analysiert.

Versuchsprotokoll:

5

Synthese der dsRNA:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Als Säulen wurden NucleoPac PA-100, 9x250 mm der Fa. Dionex, verwendet; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

15

20

Versuchstierhaltung und Versuchsdurchführung:

Es wurde der transgene Labormausstamm TgN(GFPU)5Nagy (The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, USA) verwendet, der GFP (mit einem beta-Aktin-Promotor und einem CMV intermediate early enhancer) in allen bisher untersuchten Zellen exprimiert (Hadjantonakis AK et al., 1993, Mech. Dev. 76: 79-90; Hadjantonakis AK et al., 1998 Nature Genetics 19: 220-222). GFP-transgene Mäuse lassen sich eindeutig anhand der Fluoreszenz (mit einer UV-Handlampe) von den entsprechenden Wildtypen (WT) unterscheiden. Für die Zucht wurde jeweils der entsprechende WT mit einem heterozygotem GFP-Typ verpaart.

25

30

Die Versuchsdurchführung erfolgte gemäß den deutschen Tier-
schutzbestimmungen. Die Tiere wurden unter kontrollierten Um-
weltbedingungen in Gruppen von 3-5 Tieren in Typ III Makro-
lon-Käfigen der Fa. Ehret, Emmendingen, bei einer konstanten
5 Temperatur von 22°C und einem Hell-Dunkel-Rhythmus von 12h
gehalten. Als Sägemehleinstreu wurde Weichholzgranulat 8/15
der Fa. Altromin, Lage, verwendet. Die Tiere erhielten Lei-
tungswasser und Standardfutter Altromin 1324 pelletiert (Al-
tromin) ad libitum.

10

Für die Versuchsdurchführung wurden die heterozygoten GFP-
Tiere zu je 3 Tieren gruppenweise in Käfigen wie oben be-
schrieben gehalten. Die Injektionen der dsRNA-Lösung erfolg-
ten intravenös (i.v.) in die Schwanzvene im 12h-Turnus (zwi-
schen 5³⁰ und 7⁰⁰ sowie zwischen 17³⁰ und 19⁰⁰ Uhr) über 5 Tage
15 hinweg. Das Injektionsvolumen betrug 60 µl pro 10 g Körperge-
wicht und die Dosis betrug 2,5 mg dsRNA bzw. 50 µg pro kg
Körpergewicht. Die Einteilung in die Gruppen war wie folgt:

- 20 Gruppe A: PBS (phosphate buffered saline) je 60 µl pro
10 g Körpergewicht,
- Gruppe B: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer unspezifi-
schen Kontroll-dsRNA (K1-Kontrolle mit glatten
25 Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nu-
kleotidpaaren),
- Gruppe C: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer weiteren un-
spezifischen Kontroll-dsRNA (K3-Kontrolle mit
30 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden und einem
Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren),
- Gruppe D: 2,5 mg pro kg Körpergewicht dsRNA (spezifisch
gegen GFP gerichtet, im weiteren als S1 be-

zeichnet, mit glatten Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nukleotidpaaren),

- Gruppe E: 2,5 mg dsRNA pro kg Körpergewicht (spezifisch gegen GFP gerichtet, im Weiteren als S7 bezeichnet, mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren)
- 10 Gruppe F: 50 µg S1-dsRNA pro kg Körpergewicht (also 1/50 der Dosis der Gruppe D).

Nach der letzten Injektion von insgesamt 10 Injektionen wurden die Tiere nach 14-20h getötet und Organe und Blut wie beschrieben entnommen.

Organentnahme:

Sofort nach dem Töten der Tiere durch CO₂-Inhalation wurden Blut und verschiedene Organe entnommen (Thymus, Lunge, Herz, Milz, Magen, Darm, Pankreas, Gehirn, Niere und Leber). Die Organe wurden kurz in kaltem, sterilem PBS gespült und mit einem sterilen Skalpell zerteilt. Ein Teil wurde für immunhistochemische Färbungen in Methyl Carnoys (MC, 60% Methanol, 30% Chloroform, 10% Eisessig) für 24h fixiert, ein Teil für Gefrierschnitte und für Proteinisolierungen sofort in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei -80°C gelagert und ein weiterer, kleinerer Teil wurde für RNA-Isolierungen in RNAeasy-Protect (Qiagen) bei -80°C eingefroren. Das Blut wurde sofort nach der Entnahme 30 min auf Eis gehalten, gemixt, 5 min bei 2000 rpm (Mini spin, Eppendorf) zentrifugiert, der Überstand abgenommen und bei -80°C gelagert (hier als Plasma bezeichnet).

Prozessieren der Biopsien:

Nach 24h Fixierung der Gewebe in MC wurden die Gewebestücke in einer aufsteigenden Alkoholreihe bei RT (Raumtemperatur) dehydriert: je 40 min 70% Methanol, 80% Methanol, 2 x 96% Methanol und 3 x 100% Isopropanol. Danach wurden die Gewebe
5 in 100% Isopropanol auf 60°C im Brutschrank erwärmt, nachfolgend für 1h in einem Isopropanol/Paraffin-Gemisch bei 60°C und 3 x für 2h in Paraffin inkubiert und sodann in Paraffin eingebettet. Für Immunperoxidase-Färbungen wurden mit einem Rotationsmikrotom (Leica) Gewebeschnitte von 3 µm Schnittdicke
10 angefertigt, auf Objektträger (Superfrost, Vogel) aufgezogen und für 30 min bei 60°C im Brutschrank inkubiert.

Immunperoxidase-Färbung gegen GFP:

Die Schnitte wurden 3 x 5 min in Xylol deparaffiniert, in einer absteigenden Alkoholreihe (3 x 3 min 100% Ethanol, 2 x 2
15 min 95% Ethanol) rehydriert und danach 20 min in 3% H₂O₂/Methanol zum Blocken endogener Peroxidasen inkubiert. Alle Inkubationsschritte wurden im Folgenden in einer feuchten Kammer durchgeführt. Nach 3 x 3 min Waschen mit PBS wurde
20 mit dem 1. Antikörper (goat anti-GFP, sc-5384, Santa Cruz Biotechnology) 1:500 in 1% BSA/PBS über Nacht bei 4°C inkubiert. Die Inkubation mit dem biotinyliertem Sekundärantikörper (donkey anti-goat; Santa Cruz Biotechnology; 1:2000 Verdünnung) erfolgte für 30 min bei RT, danach wurde für 30 min
25 mit Avidin D Peroxidase (1:2000-Verdünnung, Vector Laboratories) inkubiert. Nach jeder Antikörperinkubation wurden die Schnitte 3 x 3 min in PBS gewaschen und Pufferreste mit Zellstoff von den Schnitten entfernt. Alle Antikörper wurden in 1% Rinderserumalbumin (BSA)/PBS verdünnt. Die Färbung mit
30 3,3'-Diaminobenzidin (DAB) wurde mit dem DAB Substrat Kit (Vector Laboratories) nach Herstellerangaben durchgeführt. Als nukleäre Gegenfärbung wurde Hämatoxylin III nach Gill (Merck) verwendet. Nach der Dehydrierung in einer aufsteigenden Alkoholreihe und 3 x 5 min Xylol wurden die Schnitte mit

Entellan (Merck) eingedeckt. Die mikroskopische Auswertung der Färbung erfolgte mit dem IX50 Mikroskop von Olympus, ausgestattet mit einer CCD-Camera (Hamamatsu).

5 Proteinisolierung aus Gewebestücken:

Zu den noch gefrorenen Gewebestücken wurden jeweils 800 µl Isolierungspuffer (50 mM HEPES, pH 7,5; 150 mM NaCl; 1 mM EDTA; 2,5 mM EGTA; 10% Glycerol; 0,1% Tween; 1 mM DTT; 10 mM β-Glycerol-Phosphat; 1 mM NaF; 0,1 mM Na₃VO₄ mit einer Protease-Inhibitor-Tablette „Complete“ von Roche) zugegeben und
10 2 x 30 Sekunden mit einem Ultraturrax (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Heidolph) homogenisiert, dazwischen auf Eis abgekühlt. Nach 30 Minuten Inkubation auf Eis wurde gemischt und für 20 Minuten bei 10.000xg, 4°C, zentrifugiert (3K30,
15 Sigma). Der Überstand wurde erneut 10 Minuten auf Eis inkubiert, gemischt und 20 Minuten bei 15.000xg, 4°C, zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford, 1976, modifiziert nach Zor & Selinger, 1996, mit dem Roti-Nanoquant-System von Roth nach den Angaben des Herstellers durchgeführt. Für die Protein-Eichgerade wurde BSA (bovines Serumalbumin) in Konzentrationen von 10 bis 100
20 µg/ml eingesetzt.

SDS-Gelelektrophorese:

25 Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 15% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 1970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke
30 gegossen: 7,5 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1,5 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 µl 10% SDS, 3,3 ml Aqua bidest., 250 µl Ammoniumpersulfat (10%), 9 µl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1%

SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 µl Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630 µl 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50 µl 10% SDS, 50 µl 10% Ammoniumpersulfat, 5 µl TEMED.

5

Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die Proteine mit einer entsprechenden Menge an 4fach Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreitol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min im Heizblock bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurde die gleichen Plasma- bzw. Proteinmengen eingesetzt (je 3 µl Plasma bzw. 25 µg Gesamtprotein). Die Elektrophorese erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längenstandard wurde der Proteingelmarker von Bio-Rad (Kaleidoscope Prestained Standard) verwendet.

Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,8 mA/cm² für 1,5 h. Als Transferpuffer wurde ein Tris/Glycin-Puffer eingesetzt (39 mM Glycin, 46 mM Tris, 0,1 % SDS und 20% Methanol). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig). Zum Absättigen unspezifischer Bindungen wurde die Blotmembran nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde je dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nachfolgenden Antikörperinkubationen und Waschschriffe erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (goat anti-GFP, sc-5384, San-

ta Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1:1000 erfolgte für 1h bei RT. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1 : 10.000 inkubiert. Die Detektion erfolgte mit dem ECL-System von Amersham nach den Angaben des Herstellers.

In den Fig. 18 bis 20 ist die Inhibition der GFP-Expression nach intravenöser Injektion von spezifisch gegen GFP gerichteter dsRNA mit Immunperoxidase-Färbungen gegen GFP an 3 µm Paraffinschnitten dargestellt. Im Versuchsverlauf wurde gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem doppelsträngigen Bereich von 22 Nukleotid-(nt)paaren ohne Überhänge an den 3'-Enden (D) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (B) sowie spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden (E) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (C) im 12 Stunden-Turnus über 5 Tage hinweg appliziert. (F) erhielt 1/50 der Dosis von Gruppe D. Als weitere Kontrolle wurden Tiere ohne dsRNA-Gabe (A) bzw. WT-Tiere untersucht. Die Fig. 18 zeigt die Inhibition der GFP-Expression in Nierenschnitten, Fig. 19 in Herz- und Fig. 20 in Pankreasgewebe. In den Fig. 21 bis 23 sind Western Blot-Analysen der GFP-Expression in Plasma und Geweben dargestellt. In der Fig. 21 ist die Inhibition der GFP-Expression im Plasma, in Fig. 22 in der Niere und in Fig. 23 in Herz gezeigt. In Fig. 23 sind Gesamtproteinisolate aus verschiedenen Tieren aufgetragen. Es wurden jeweils gleiche Gesamtproteinmengen pro Bahn aufgetragen. In den Tieren, denen unspezifische Kontroll-dsRNA verabreicht wurde (Tiere der Gruppen B und C), ist die GFP-Expression gegenüber Tieren, die keinerlei dsRNA erhielten, nicht reduziert. Tiere, die spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden

beider Stränge und einen 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich erhielten, zeigten eine signifikant inhibierte GFP-Expression in den untersuchten Geweben (Herz, Niere, Pankreas und Blut), verglichen mit unbehandelten Tieren (Fig. 18 bis 23). Bei den Tieren der Gruppen D und F, denen spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit glatten Enden und einem 22 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich appliziert wurde, zeigten nur jene Tiere, die die dsRNA in einer Dosis von 50 µg/kg Körpergewicht pro Tag erhielten, eine spezifische Inhibition der GFP-Expression, die allerdings weniger deutlich ausgeprägt war als die der Tiere in Gruppe E.

Die zusammenfassende Auswertung von GFP-Inhibition in den Gewebeschnitten und im Western Blot ergibt, dass die Inhibition der GFP-Expression im Blut und in der Niere am stärksten ist (Fig. 18, 21 und 22).

V. Hemmung der Genexpression des EGF-Rezeptors mit dsRNA als therapeutischer Ansatz bei Krebsformen mit EGFR-Überexpression oder EGFR-induzierter Proliferation:

Der Epidermal Growth Factor (=EGF)-Rezeptor (=EGFR) gehört zu den Rezeptor-Tyrosinkinasen, transmembranen Proteinen mit einer intrinsischen Tyrosinkinase-Aktivität, die an der Kontrolle einer Reihe von zellulären Prozessen wie Zellwachstum, Zelldifferenzierungen, migratorischen Prozessen oder der Zellvitalität beteiligt sind (Übersicht in: Van der Geer et al. 1994). Die Familie der EGFR besteht aus 4 Mitgliedern, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) und HER4 (ErbB4) mit einer transmembranen Domäne, einer cysteinreichen extrazellulären Domäne und einer intrazellulären katalytischen Domäne. Die Sequenz des EGFR, einem 170 kDa Protein, ist seit 1984 bekannt (Ullrich et al., 1984).

Aktiviert wird der EGFR durch Peptid-Wachstumsfaktoren wie EGF, TGF α (transforming growth factor), Amphiregulin, Beta-cellulin, HB-EGF (heparin-binding EGF-like growth factor) und Neureguline. Ligandenbindung induziert die Bildung von Homo- oder Heterodimeren mit nachfolgender Autophosphorylierung zytoplasmatischer Tyrosine (Ullrich & Schlessinger, 1990; Alroy & Yarden, 1997). Die phosphorylierten Aminosäuren bilden die Bindungsstellen für eine Vielzahl von Proteinen, die an den proximalen Schritten der Signalweiterleitung in einem komplexen Netzwerk beteiligt sind. Der EGFR ist an den verschiedensten Tumorerkrankungen beteiligt und damit ein geeignetes Target für therapeutische Ansätze (Huang & Harari, 1999). Die Mechanismen, die zu einer aberranten EGFR-Aktivierung führen, können auf Überexpression, Amplifikation, konstitutiver Aktivierung mutanter Rezeptor-Formen oder autokrinen Loops beruhen (Voldborg et al., 1997). Eine Überexpression des EGFR wurde für eine Reihe von Tumoren beschrieben, wie z.B. Brustkrebs (Walker & Dearing, 1999), Nicht-Klein-Lungenkarzinom (Fontanini et al., 1998), Pankreaskarzinom, Kolonkarzinom (Salomon et al., 1995) und Glioblastomen (Rieske et al., 1998). Insbesondere für maligne Glioblastome sind bisher keine effizienten und spezifischen Therapeutika verfügbar.

25 Ausführungsbeispiel:

Zum Nachweis der Wirksamkeit der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der EGFR-Genexpression wurden U-87 MG-Zellen (humane Glioblastomzellen), ECCAC (European collection of animal cell culture) Nr. 89081402, verwendet, die mit spezifisch gegen den EGF-Rezeptor (Sequenzprotokoll SQ 51) gerichteten dsRNA transfiziert wurden. Nach ca. 72 Stunden Inkubation wurden die Zellen geerntet, Protein isoliert und im Western Blot Verfahren die EGFR-Expression untersucht.

Versuchsprotokoll:dsRNA-Synthese:

- 5 Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute.
- 10
- 15 Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

20

Aussaat der Zellen:

- Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der U-87 MG-Zellen erfolgte im Brutschrank (CO₂-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO₂ und gesättigter Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, Biochrom) mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom), 1 mM Natrium-Pyruvat (Biochrom), 1xNEAA (Non-essential Aminoacids, Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Applikation der dsRNA mittels Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA,
- 25
- 30

Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von 5×10^5 Zellen/Vertiefung in einer 6-Well-Platte (6-Well Schalen, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 1,5 ml Wachstumsmedium ausgesät.

5

Applikation der dsRNA in kultivierte U-87 MG-Zellen:

Die Applikation der dsRNA erfolgte mittels Transfektion mit dem OLIGOFECTAMINE™ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug
10 1 ml. Zuerst wurde die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt: Dazu wurden pro Well 0,5 µl einer 20 µM Stammlösung spezifisch gegen EGFR gerichteten dsRNA und 9,5 µl einer 20 µM Stammlösung unspezifischer dsRNA (K1A/K2B) mit 175 µl serumfreiem Medium verdünnt (200 nM dsRNA im Transfektionsansatz
15 bzw. 10 nM spezifische EGFR-dsRNA). Das OLIGOFECTAMINE™ Reagent wurde ebenfalls in serumfreiem Medium verdünnt: pro Well 3 µl mit 12 µl Medium und danach 10 min bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wurde das verdünnte OLIGOFECTAMINE™ Reagent zu den in Medium verdünnten dsRNAs gegeben, gemischt und für
20 weitere 20 min bei RT inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 1 ml serumfreiem Medium gewaschen und mit 800 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 200 µl
25 dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent pro Well wurden die Zellen bis zur Proteinisolierung weiter im Brutschrank inkubiert.

Proteinisolierung:

Ca. 72 Stunden nach der Transfektion wurden die Zellen geerntet und eine Proteinisolierung durchgeführt. Dazu wurde das
30 Medium abgenommen und das Zellmonolayer 1 x mit PBS gewaschen. Nach Zugabe von 200 µl Proteinisolierungspuffer (1x Protease-Inhibitor „Complete“, Roche, 50 mM HEPES, pH 7,5,

150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 2,5 mM EGTA, 10% Glyzerin, 0,1% Tween-20, 1 mM DTT, 10 mM β -Glycerinphosphat, 1 mM NaF, 0,1 mM Na_3VO_4) wurden die Zellen mit Hilfe eines Zellschabers abgelöst, 10 min auf Eis inkubiert, in ein Eppendorf-Reaktionsgefäß überführt und bei -80°C für mindestens 30 min gelagert. Nach dem Auftauen wurde das Lysat für 10 sec mit einem Dispergierer (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Hei-dolph-Instruments GmbH & Co KG, Schwabach) auf Stufe 3 homogenisiert, für 10 min auf Eis inkubiert und für 15 min bei 14.000xg, 4°C (3K30, Sigma) zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford mit dem Roti®-Nanoquant-System von Roth (Roth GmbH & Co., Karlsruhe) nach Angaben des Herstellers durchgeführt. Dazu wurden je 200 μl Proteinlösung in geeigneter Verdünnung mit 800 μl 1x Arbeitslösung gemischt und die Extinktion in Halbmikroküvetten bei 450 und 590 nm gegen Aqua dest. in einem Beckman-Spektralphotometer (DU 250) gemessen. Für die Eichgerade wurden entsprechende BSA-Verdünnungen verwendet (perliertes BSA, Sigma).

20

SDS-Gelelektrophorese:

Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 7,5% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 19970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke gegossen: 3,75 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 μl 10% SDS, 7,15 ml Aqua bi-dest., 150 μl Ammoniumpersulfat (10%), 9 μl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1% SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630 μl 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50 μl 10% SDS, 50 μl 10% Ammoniumpersulfat, 5 μl TEMED.

Für den Auftrag auf das Gel wurden die Proteinproben 1:3 mit 4x Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreitol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurden 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. Der Gelauf erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längensstandard wurde der Kaleidoskop-Proteingelmarker (BioRad)) verwendet.

Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,5 mA/cm² für 1,5 h. Als Transferpuffer wurden verwendet: Kathodenpuffer (30 mM Tris, 40 mM Glycin, 10% Methanol, 0,01% SDS; pH 9,4), Anodenpuffer I (300 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol) und Anodenpuffer II (30 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol). Vor dem Zusammensetzen des Blotstapels mit 3MM Whatman-Papier (Schleicher & Schüll) wurden das Gel in Kathodenpuffer und die PVDF-Membran (zuvor 30 sec in 100% Methanol) in Anodenpuffer II inkubiert (5 min): 2 Lagen 3MM-Papier (Anodenpuffer I), 1 Lage 3MM-Papier (Anodenpuffer II), PVDF-Membran, Gel, 3 Lagen 3MM-Papier (Kathodenpuffer). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig).

Die Blotmembran wurde nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS/0,1% Tween-20 für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nach-

folgenden Antikörperinkubationen und Waschschritte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (human EGFR extracellular domain, specific goat IgG, Cat-Nr. AF231, R&D Systems) erfolgte auf einem Schüttler für 2h
 5 bei RT in einer Konzentration von 1,5 µg/ml. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) inkubiert (1:10.000 verdünnt). Nach dem Waschen (3 x 3min in PBS/0,1% Tween-20) erfolgte sofort die
 10 Detektion mittels ECL-Reaktion (enhanced chemiluminescence): Zu 18 ml Aqua dest. wurden 200 µl Lösung A (250 mM Luminol, Roth, gelöst in DMSO), 89 µl Lösung B (90 mM p-Coumarsäure, Sigma, gelöst in DMSO) und 2 ml 30% H₂O₂-Lösung pipettiert. Je nach Membrangröße wurden 4-6 ml direkt auf die Membran pi-
 15 pettiert, 1 min bei RT inkubiert und danach sofort ein Röntgenfilm (Biomax MS, Kodak) aufgelegt.

Die hier verwendeten Sequenzen sind in der nachstehenden Tabelle 3 sowie in den Sequenzprotokollen SQ153, 157, 158, 168-
 20 173 wiedergegeben.

ES-7	SQ168	(A) 5'- AACACCGCAGCAUGUCAAGAU -3'	2-19-2
	SQ169	(B) 3'- UUUUGUGGCGUCGUACAGUUC -5'	
ES-8	SQ170	(A) 5'- AAGUUA AAAU UCCCGUCGCUAU -3'	2⁵-19-2⁵
	SQ171	(B) 3'- CAAUUUUAAGGGCAGCGAUAGU -5'	
ES2A/ ES5B	SQ172	(A) 5'- AGUGUGAUCCAAGCUGUCCCAA -3'	0-22-2
	SQ173	(B) 3'- UUUCACACUAGGUUCGACAGGGUU -5'	
K2	SQ157	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3'	2-22-2
	SQ158	(B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	

K1A/ K2B	SQ153	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3'	0-22-2
	SQ158	(B)	3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	

Tabelle 3

Inhibition der EGFR-Expression in U-87 MG Glioblastom-Zellen:

5 24 Stunden nach dem Aussäen der Zellen wurden diese mit 10 nM dsRNA wie angegeben (Oligofectamine) transfiziert. Nach 72 Stunden wurden die Zellen geerntet und Protein isoliert. Die Auftrennung der Proteine erfolgte im 7,5% SDS-PAGE. Pro Bahn wurden je 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. In Fig. 24 ist die

10 entsprechende Western Blot-Analyse gezeigt, aus der hervorgeht, dass sich mit der spezifisch gegen das EGFR-Gen gerichteten dsRNA mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Strangs die EGFR-Expression nach Transfektion in U-87 MG-Zellen signifikant gegenüber den entsprechenden Kontrollen

15 inhibieren lässt. Diese Inhibition der Expression eines endogenen Gens durch spezifische dsRNA bestätigt somit die in Ausführungsbeispiel II angeführten Ergebnisse zur Inhibition der Expression eines nach transienter Transfektion in die Zelle eingebrachten artifiziellen Gens. Die durch ES-7 bzw.

20 ES-8 vermittelte Inhibition der EGFR-Expression ist deutlich geringer. Die in Fig. 24 verwendeten dsRNAs sind Tabelle 3 zu entnehmen.

25 VI. Hemmung der Expression des Multidrug resistance Gens 1 (MDR1):

Versuchsprotokoll:

Der *in vitro* Nachweis für das Blockieren der MDR1-Expression

30 wurde in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T (ATCC - American Type Culture Collection; Tom et al., 1976) durchgeführt. Von

dieser Zelllinie ist bekannt, daß die Expression von MDR1 durch Zugabe von Rifampicin zum Kulturmedium induzierbar ist (Geick et al., 2001). Transfektionen wurden mit verschiedenen käuflichen Transfektions-Kits (Lipofectamine, Oligofectamine, beide Invitrogen; TransMessenger, Qiagen) durchgeführt, wobei der TransMessenger Transfektions-Kit sich als für diese Zelllinie am geeignetsten herausstellte.

Zur Durchführung der RNA-Interferenz-Experimente wurden 4 kurze doppelsträngige Ribonukleinsäuren R1-R4 eingesetzt, deren Sequenzen in Tabelle 4) gezeigt sind. Die Ribonukleinsäuren sind mit Abschnitten der kodierenden Sequenz von MDR1 (Sequenzprotokoll SQ 30) homolog. Die Sequenzen R1 - R3 bestehen aus einem 22-mer Sinn- und einem 24-mer Antisinn-Strang, wobei der entstehende Doppelstrang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2-Nukleotid-Überhang aufweist (0-22-2). Die Sequenz R4 entspricht R1, jedoch besteht sie aus einem 19-mer Doppelstrang mit je 2-Nukleotid-Überhängen an jedem 3'-Ende (2-19-2).

<u>Name</u>	<u>Sequenz- proto- koll-Nr.</u>	<u>Sequenz</u>	<u>Position in Daten- bank-# AF016535</u>
Seq R1	SQ141 SQ142	5'- CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG A-3' 3'-UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA UUC U-5'	1320-1342 1335-1318
Seq R2	SQ143 SQ152	5'- UAU AGG UUC CAG GCU UGC UGU A-3' 3'-CG AUA UCC AAG GUC CGA ACG ACA U-5'	2599-2621 2621-2597
Seq R3	SQ144 SQ145	5'- CCA GAG AAG GCC GCA CCU GCA U-3' 3'-UC GGU CUC UUC CGG CGU GGA CGU A-5'	3778-3799 3799-3776
Seq R4	SQ146 SQ147	5'- CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG-3' 3'-UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA U -5'	1320-1341 1339-1318

			<u>Position in</u> <u>Daten-</u> <u>bank-#</u> <u>AF402779</u>
K1A/	SQ153	5' - ACA GGA UGA GGA UCG UUU CGC A-3'	2829-2808
K2B	SQ158	3' -UC UGU CCU ACU CCU AGC AAA GCG U-5'	2808-2831

Tabelle 4

Die in Tabelle 4 gezeigten Sequenzen sind nochmals im Sequenzprotokoll als Sequenzen SQ141-147, 152, 153, 158 wieder-
5 gegeben. Die dsRNAs wurden in einer Konzentration von 175 nM jeweils als doppelte Ansätze in die Zellen transfiziert, welche am Tag zuvor in 12-Loch-Platten à 3,8 x 10⁵ Zellen/Vertiefung ausgesät wurden. Dazu wurden pro Transfektionsansatz 93,3 µl EC-R-Puffer (TransMessenger Kit, Qiagen,
10 Hilden) mit 3,2 µl Enhancer-R vermennt und danach 3,5 µl der jeweiligen 20 µM dsRNA zugegeben, gut gemischt und 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Zugabe von jeweils 6 µl TransMessenger Transfection Reagent wurden die Transfektionsansätze 10 Sekunden kräftig gemischt und 10 Minuten bei
15 Raumtemperatur inkubiert. In der Zwischenzeit wurde das Medium von den Zellen abgesaugt, einmal mit PBS (Phosphate buffered saline) gewaschen und 200 µl frisches Medium ohne FCS pro Vertiefung auf die Zellen gegeben. Nach Ablauf der 10-minütigen Inkubationszeit wurden je 100 µl FCS-freies Medium
20 zu den Transfektionsansätzen pipettiert, gemischt, und die Mischung tropfenweise zu den Zellen pipettiert (die dsRNA-Konzentration von 175 µM bezieht sich auf 400 µl Medium Gesamtvolumen). Die dsRNA/Trans-Messenger-Komplexe wurden 4
25 Stunden bei 37°C mit den Zellen in FCS-freiem Medium inkubiert. Danach wurde ein Mediumwechsel durchgeführt, wobei das frische Medium 10 µM Rifampicin und 10% FCS enthielt. Als

Kontrolle wurde eine unspezifische dsRNA-Sequenz, die keinerlei Homologie mit der MDR1-Gensequenz aufweist, eingesetzt (K) und eine MOCK-Transfektion durchgeführt, die alle Reagenzien außer dsRNA enthielt.

5

Die Zellen wurden nach 24, 48 und 72 Stunden geerntet und die Gesamt-RNA mit dem RNeasy-Mini-Kit von Qiagen extrahiert. 10 µg Gesamt-RNA jeder Probe wurden auf einem 1%igen Agarose-Formaldehyd-Gel elektrophoretisch aufgetrennt, auf eine Nylon-Membran geblottet und mit 5'-α³²P-dCTP random-markierten, spezifischen Sonden zuerst gegen MDR1 und nach dem Strippen des Blots gegen GAPDH als interne Kontrolle hybridisiert und auf Röntgenfilmen exponiert.

15 Die Röntgenfilme wurden digitalisiert (Image Master, VDS Pharmacia) und mit der Image-Quant-Software quantifiziert. Dabei wurde ein Abgleich der MDR1-spezifischen Banden mit den entsprechenden GAPDH-Banden durchgeführt.

20 Ergebnisse:

Die Fig. 25 und 26 zeigen Northern-Blots (Fig. 25a, 26a) mit quantitativer Auswertung der MDR1-spezifischen Banden nach Abgleich mit den entsprechenden GAPDH-Werten (Fig. 25b, 26b). Es konnte eine Reduktion der MDR1-mRNA um bis zu 55 % im Vergleich zur MOCK-Transfektion und um bis zu 45 % im Vergleich zur unspezifischen Kontroll-Transfektion beobachtet werden.

25 Nach 48 h ist eine signifikante Reduktion des MDR1-mRNA-Niveaus mit den als R1, R2, R3 (Tabelle 4) bezeichneten dsRNA-Konstrukten erreicht worden. Mit den R4-dsRNA-Konstrukten wurde nach 48 h keine signifikante Reduktion gegenüber den Kontrollen beobachtet (Fig. 26a und 26b).

30 Nach 74 h war eine deutlich stärkere Reduktion des MDR1-mRNA-Levels mit R1, R2 und R3 gegenüber den Kontrollen im Vergleich zu den 48 h-Werten zu beobachten (Fig. 25a und 25b).

Mit R4 konnte zu diesem Zeitpunkt ebenfalls eine signifikante Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus erzielt werden. Somit reduzieren die Konstrukte mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinnstrangs und einem doppelsträngigen Bereich aus 22 Nukleotidpaaren, relativ unabhängig von dem jeweiligen zum MDR1-Gen homologen Sequenzbereich (nach 48 h; Fig. 26b) das MDR1-mRNA-Level effizienter als die Konstrukte mit mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge (Antisinn- und Sinnstrang) und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren. Die Ergebnisse bekräftigen damit die in Ausführungsbeispiel IV beschriebene Inhibition der EGFR-Genexpression durch spezifische dsRNAs nach Transfektion in U-87 MG-Zellen.

Die Transfektionseffizienz wurde in einem getrennten Experiment mit Hilfe eines Texas-Red-markierten DNA-Oligonukleotids (TexRed-A(GATC)₅T; ebenfalls 175 nM transfiziert) ermittelt (Fig. 27a, 27b; 400fache Vergrößerung, 48h nach Transfektion). Sie betrug etwa 50% auf der Grundlage der rot fluoreszierenden Zellen im Vergleich zur Gesamtzellzahl. Berücksichtigt man die Transfektionsrate der Zellen von etwa 50%, so liegt die beobachtete Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus um ca. 45-55% liegt (verglichen mit den Kontrollen), den Schluss nahe, dass in allen Zellen, die mit spezifischer dsRNA erfolgreich transfiziert werden konnten, die MDR1-mRNA nahezu vollständig und spezifisch abgebaut wurde.

Literatur:

Alroy I & Yarden Y (1997): The Erb signalling network in embryogenesis and oncogenesis: signal diversification through
5 combinatorial ligand-receptor interactions. FEBS Letters 410:
83-86.

Bass, B.L., 2000. Double-stranded RNA as a template for gene
silencing. Cell 101, 235-238.

10

Bosher, J.M. and Labouesse, M., 2000. RNA interference: genetic
wand and genetic watchdog. Nature Cell Biology 2, E31-E36.

Bradford MM (1976): Rapid and sensitive method for the quan-
15 titation of microgram quantities of protein utilizing the
principle of protein-dye binding. Anal. Biochem. 72: 248-254.

Caplen, N.J., Fleenor, J., Fire, A., and Morgan, R.A., 2000.
dsRNA-mediated gene silencing in cultured *Drosophila* cells: a
20 tissue culture model for the analysis of RNA interference.
Gene 252, 95-105.

Clemens, J.C., Worby, C.A., Simonson-Leff, N., Muda, M., Mae-
hama, T., Hemmings, B.A., and Dixon, J.E., 2000. Use of double-
25 stranded RNA interference in *Drosophila* cell lines to dissect
signal transduction pathways. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97,
6499-6503.

Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fe-
30 hrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Liebermann G &
Slamon DJ (1999): Multinational study of the efficacy and
safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women
who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that

has progressed after chemotherapy for metastatic disease.
Journal of Clinical Oncology 17: 2639-2648.

Ding, S.W., 2000. RNA silencing. Curr. Opin. Biotechnol. 11,
5 152-156.

Fire, A., Xu, S., Montgomery, M.K., Kostas, S.A., Driver, S.E.,
and Mello, C.C., 1998. Potent and specific genetic interfer-
ence by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. Nature
10 391, 806-811.

Fire, A., 1999. RNA-triggered gene silencing. Trends Genet.
15, 358-363.

15 Freier, S.M., Kierzek, R., Jaeger, J.A., Sugimoto, N., Caruth-
ers, M.H., Neilson, T., and Turner, D.H., 1986. Improved free-
energy parameters for prediction of RNA duplex stability.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 9373-9377 .

20 Geick, A., Eichelbaum, M., Burk, O. (2001). Nuclear receptor
response elements mediate induction of intestinal MDR1 by ri-
fampin. J. Biol. Chem. 276 (18), 14581-14587.

Fontanini G, De Laurentiis M, Vignati S, Chine S, Lucchi M,
25 Silvestri V, Mussi A, De Placido S, Tortora G, Bianco AR,
Gullick W, Angeletti CA, Bevilacqua G & Ciardiello F (1998):
Evaluation of epidermal growth factor-related growth factors
and receptors and of neoangiogenesis in completely resected
stage I-IIIa non-small-cell lung cancer: amphiregulin and mi-
30 crovessel count are independent prognostic factors of sur-
vival. Clinical Cancer Research 4: 241-249.

- Hammond, S.M., Bernstein, E., Beach, D., and Hannon, G.J., 2000. An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells. *Nature* 404, 293-296.
- 5 Higgins, C.F. (1995). The ABC of channel regulation. *Cell*, 82, 693-696.
- Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1993): Generating green fluorescent mice by germline trans-
10 mission of green fluorescent ES cells. *Mech. Dev.* 76: 79-90.
- Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1998): Non-invasive sexing of preimplantation mammalian embryos. *Nature Genetics* 19: 220-222.
- 15 Kyhse-Anderson J (1984): Electrophoretic transfer of multiple gels: A simple apparatus without buffer tank for rapid transfer of proteins from polyacrylamide to nitrocellulose. *J. Biochem. Biophys. Methods* 10: 203-210.
- 20 Lämmli UK (1970): Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 227: 680-685.
- 25 Loo, T.W., and Clarke, D.M. (1999) *Biochem. Cell Biol.* 77, 11-23.
- Huang SM & Harari PM (1999): Epidermal growth factor receptor inhibition in cancer therapy: biology, rationale and preliminary
30 nary clinical results. *Investigational New Drugs* 17: 259-269.
- Limmer, S., Hofmann, H.-P., Ott, G., and Sprinzl, M., 1993. The 3'-terminal end (NCCA) of tRNA determines the structure and

stability of the aminoacyl acceptor stem. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 , 6199-6202.

Montgomery, M.K. and Fire, A., 1998. Double-stranded RNA as a
5 mediator in sequence-specific genetic silencing and co-suppression. Trends Genet. 14, 255-258.

Montgomery, M.K., Xu, S., and Fire, A., 1998. RNA as a target of
double-stranded RNA-mediated genetic interference in *Caenorhabditis elegans*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 15502-
10 15507.

Rieske P, Kordek R, Bartkowiak J, Debiec-Rychter M, Bienhat W & Liberski PP (1998): A comparative study of epidermal growth
15 factor (EGFR) and mdm2 gene amplification and protein immunoreactivity in human glioblastomas. Polish Journal of Pathology 49: 145-149.

Robert, J. (1999). Multidrug resistance in oncology: diagnostic
20 and therapeutic approaches. Europ J Clin Invest 29, 536-545.

Stavrovskaya, A.A. (2000) Biochemistry (Moscow) 65 (1), 95-
25 106.

Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F & Normanno N (1995): Epidermal growth factor related peptides and their receptors in human malignancies: Critical Reviews in Oncology and Haematology 19: 183-232.

30 Tom, B.H., Rutzky, L.P., Jakstys, M.M., Oyasu, R., Kaye, C.I., Kahan, B.D. (1976), In vitro, 12, 180-191.

Tsuruo, T., Iida, H., Tsukagoshi, S., Sakurai, Y. (1981).
Overcoming of vincristine resistance in P388 leukemia in vivo
and in vitro through enhanced cytotoxicity of vincristine and
vinblastine by verapamil. *Cancer Res*, 41, 1967-72.

5

Ui-Tei, K., Zenno, S., Miyata, Y., and Saigo, K., 2000. Sensitive
assay of RNA interference in *Drosophila* and Chinese hamster
cultured cells using firefly luciferase gene as target. *FEBS
Lett.* 479, 79-82.

10

Ullrich A, Coussens L, Hayflick JS, Dull TJ, Gray A, Tam AW,
Lee J, Yarden Y, Liebermann TA, Schlessinger J et al. (1984):
Human epidermal growth factor receptor cDNA sequences and ab-
errant expression of the amplified gene in A431 epidermoid
15 carcinoma cells. *Nature* 309: 418-425.

Ullrich A & Schlessinger J (1990): Signal transduction by re-
ceptors with tyrosine kinase activity. *Cell* 61: 203-212.

20 Van der Geer P, Hunter T & Linberg RA (1994): Receptor pro-
tein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways.
Annual review in *Cell Biology* 10: 251-337.

Voldborg BR, Damstrup L, Spang-Thomsen M & Poulsen HS
25 (1997): Epidermal growth factor Receptor (EGFR) and EGFR mu-
tations, function and possible role in clinical trials. *Annu-
als of Oncology* 8: 1197-1206.

Walker RA & Dearing SJ (1999): Expression of epidermal growth
30 factor receptor mRNA and protein in primary breast carcino-
mas. *Breast Cancer Research Treatment* 53: 167-176.

Zamore, P.D., Tuschl, T., Sharp, P.A., and Bartel, D.P., 2000.
RNAi: double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage
of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals. Cell 101, 25-33.

- 5 Zor T & Selinger Z (1996): Linearization of the Bradford protein assay increases its sensitivity: theoretical and experimental studies. Anal. Biochem. 236: 302-308.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

25 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des
10 Zielgens ist.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-
15 tidpaaren aufweist/en.

8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise
überlappen oder aneinander grenzen.
20

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen
SQ141 - 173 verwendet wird.

14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt
15 wird.

15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-
dien, exprimiert wird.

20

16. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

18. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 19. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-
iert sind.

20. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

21. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

22. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

23. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

24. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

25. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

26. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

27. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 28. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
10

29. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-
15 Gruppen gebildet wird.

30. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
20

31. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 32. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

30 33. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

34. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
- 5 35. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
- 10 36. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
- 15 37. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.
38. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm 20 Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.
39. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen 25 men ist.
40. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht 30 reicht wird.
41. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

42. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

15 43. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

44. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

45. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25 46. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen
30 Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

47. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

48. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

49. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

50. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

51. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

52. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gens ist.

53. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

54. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

5 55. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.

56. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das
10 Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

57. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

15 58. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

59. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert
20 sind.

60. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
25

61. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische
30 Verknüpfung erhöht wird.

62. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

63. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die
5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

64. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die
10 chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

65. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die
15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

66. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die
20 chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

67. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die
chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

68. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur
25 Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

69. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die
30 chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

70. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

- 5 71. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

- 10 72. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

- 15 73. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

- 20 74. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

- 25 75. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

76. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

30

77. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

78. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

79. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10 80. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15 81. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
25 einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30

82. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

83. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

84. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1,
5 E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

85. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

86. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder
15 zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

87. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

88. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

89. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das
30 Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

90. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

91. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

10

92. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

15

93. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

94. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

20

95. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

25

96. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

97. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30

98. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

5 99. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

10 100. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.

15 101. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet
20 ist.

102. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

25 103. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder
30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.

104. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

105. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.

- 5 106. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.

10 107. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

15

108. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

20

109. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.

- 25 110. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.

30 111. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

112. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

113. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

114. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem
10 Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

115. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder pro-
15 zessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

116. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle
20 ist.

117. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 118. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabreichungseinheit enthalten ist.

119. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

120. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar
ist.

121. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 122. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

25 123. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

124. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 125. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

126. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des
10 Zielgens ist.

127. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-
15 tidpaaren aufweist/en.

128. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise
überlappen oder aneinander grenzen.
20

129. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 130. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

131. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

132. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

133. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen
SQ141 - 173 verwendet wird.

134. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt
15 wird.

135. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-
dien, exprimiert wird.

20

136. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

137. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

138. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 139. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-
iert sind.

140. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

141. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

142. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

143. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

144. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

145. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

146. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

147. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 148. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
10

149. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-
15 Gruppen gebildet wird.

150. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
20

151. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 152. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.
30

153. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

154. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
- 5 155. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
- 10 156. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
- 15 157. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.
158. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm
- 20 Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.
159. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen
- 25 men ist.
160. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verab-
- 30 reicht wird.
161. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

162. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

15 163. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

164. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

165. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25 166. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen
30 Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

167. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

168. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

169. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstan- det sind.

170. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

171. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metasta- sierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulieren- de Molekülen.

172. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gens ist.

173. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequen- zen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

174. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

- 5 175. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.

176. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das
10 Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

177. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

- 15 178. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

179. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert
20 sind.

180. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
25

181. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische
30 Verknüpfung erhöht wird.

182. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

183. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die
5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

184. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die
10 chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

185. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die
15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

186. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die
20 chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

187. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die
chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

188. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur
25 Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

30 189. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

190. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

5 191. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

10 192. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

15 193. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

20 194. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

25 195. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

30 196. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

197. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

198. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

199. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10 200. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15 201. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
25 einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30.

202. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

203. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

204. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1,
5 E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

205. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

206. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder
15 zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

207. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

208. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

30 209. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

210. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

211. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

10

212. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 -

15 173 verwendet wird.

213. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

20 214. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

215. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

216. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 217. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

218. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

5 219. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

10 220. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.

15 221. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet
20 ist.

222. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

25

223. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder
30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.

224. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

225. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.

- 5 226. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.

10 227. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

15

228. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

20

229. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.

- 25 230. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.

30 231. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

232. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

233. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

234. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei
10 bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

235. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei
15 der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

236. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei
20 die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

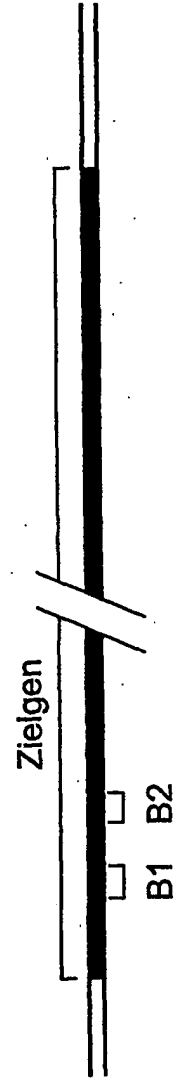
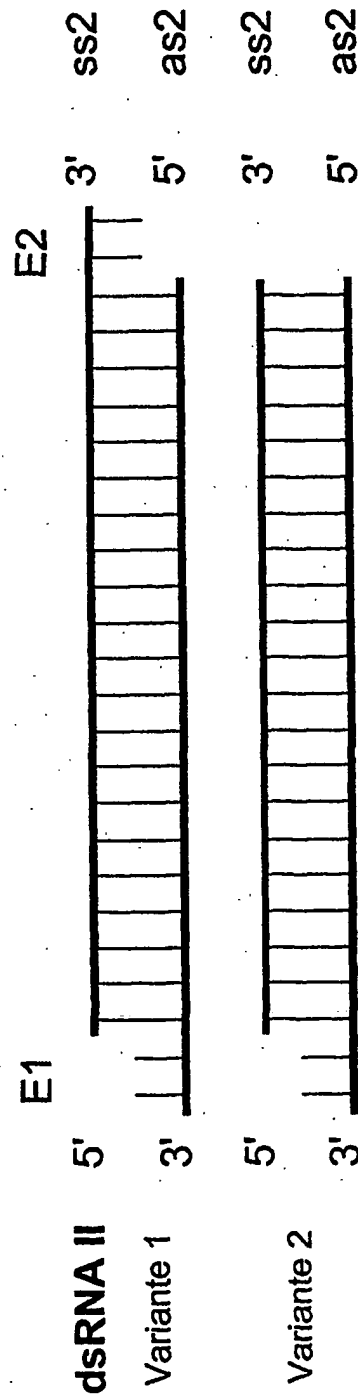
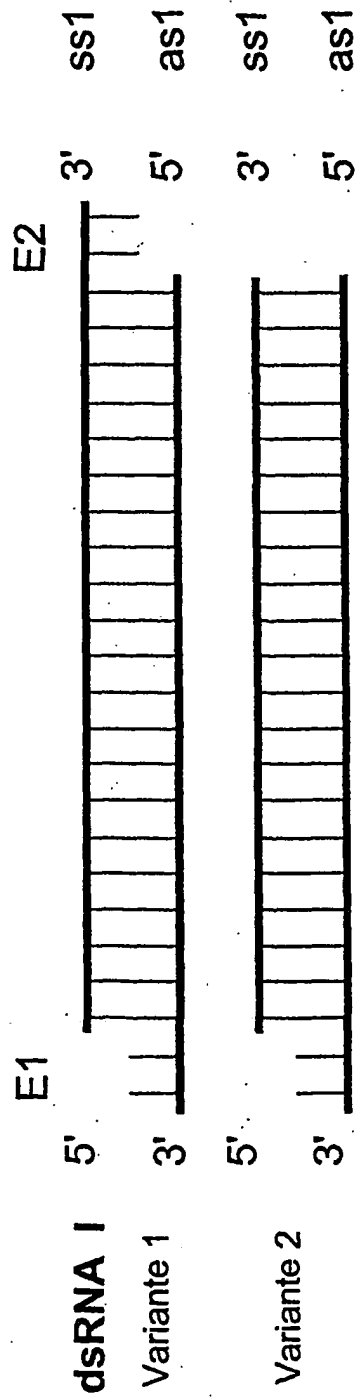
237. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 238. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei
die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabreichungseinheit enthalten ist.

239. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

240. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei
die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intrave-

nös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar
ist.



2/20

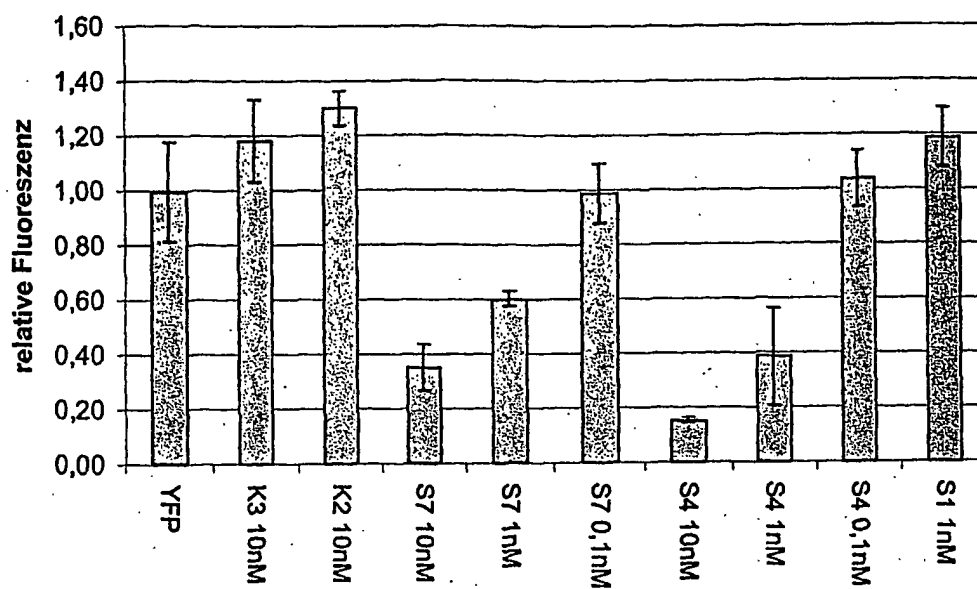


Fig. 3

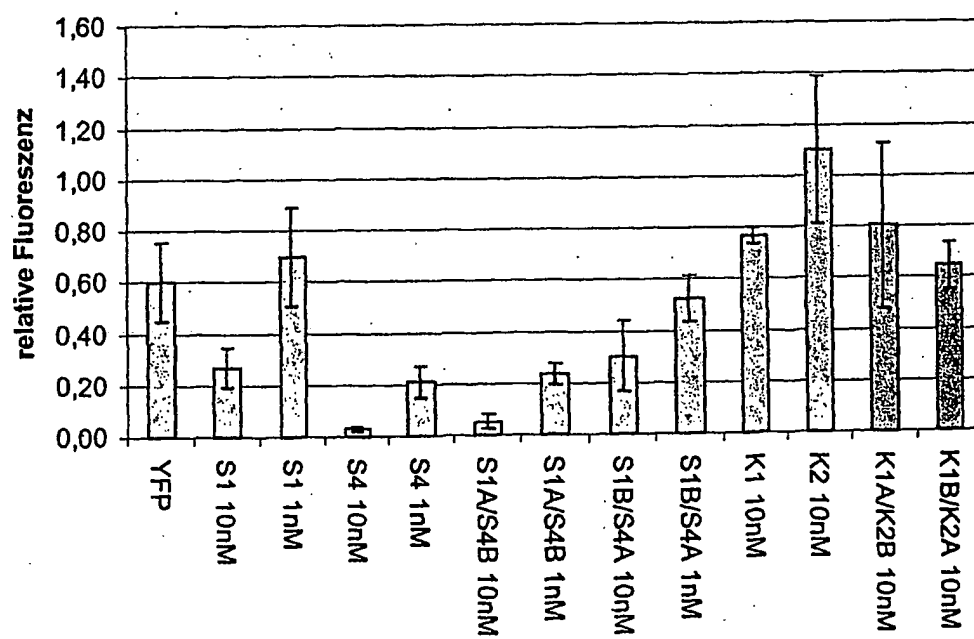


Fig. 4

3/20

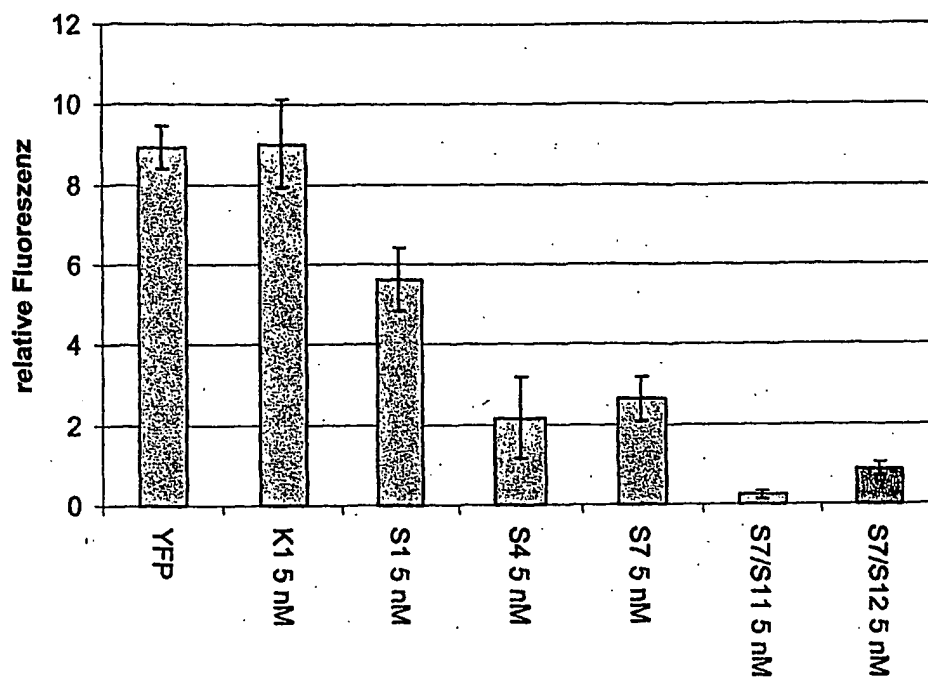


Fig. 5

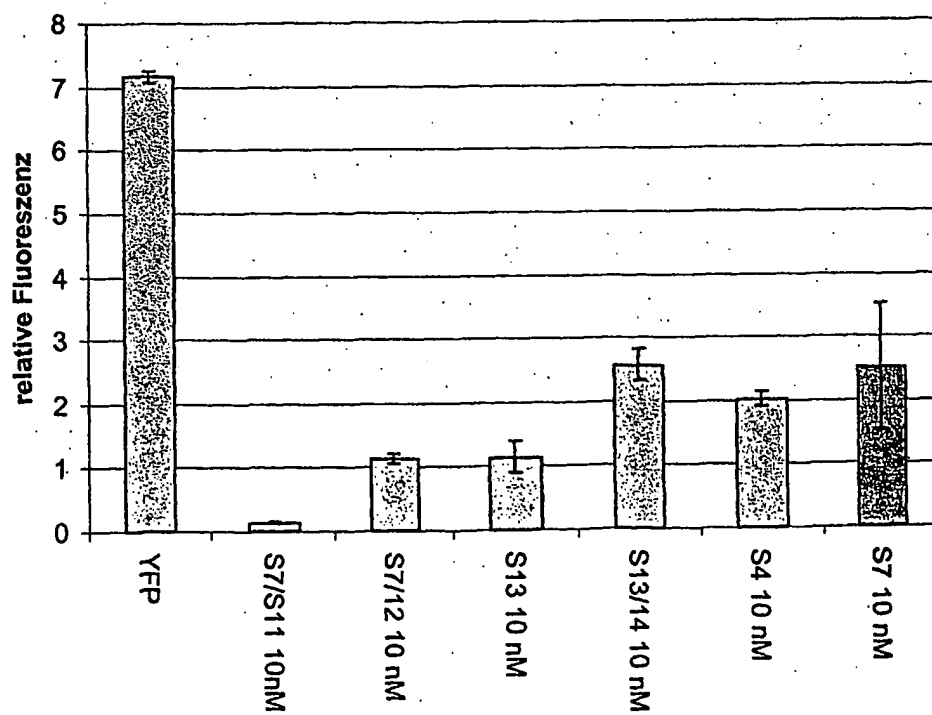


Fig. 6

4/20

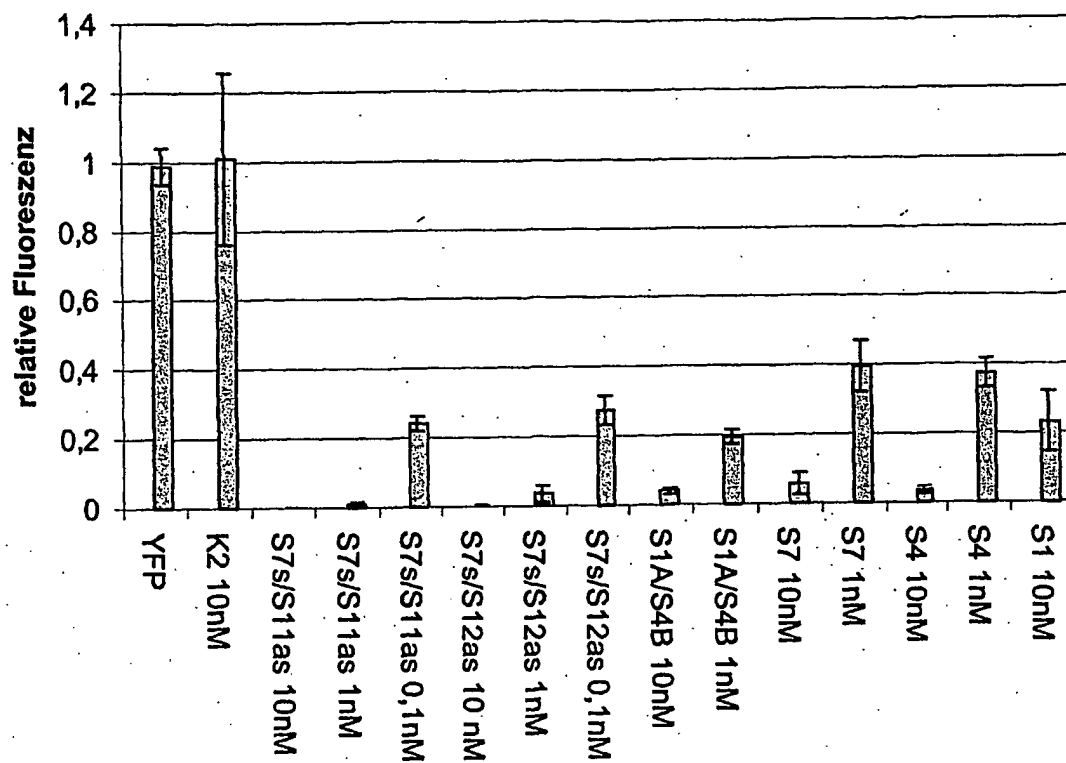


Fig. 7

5/20

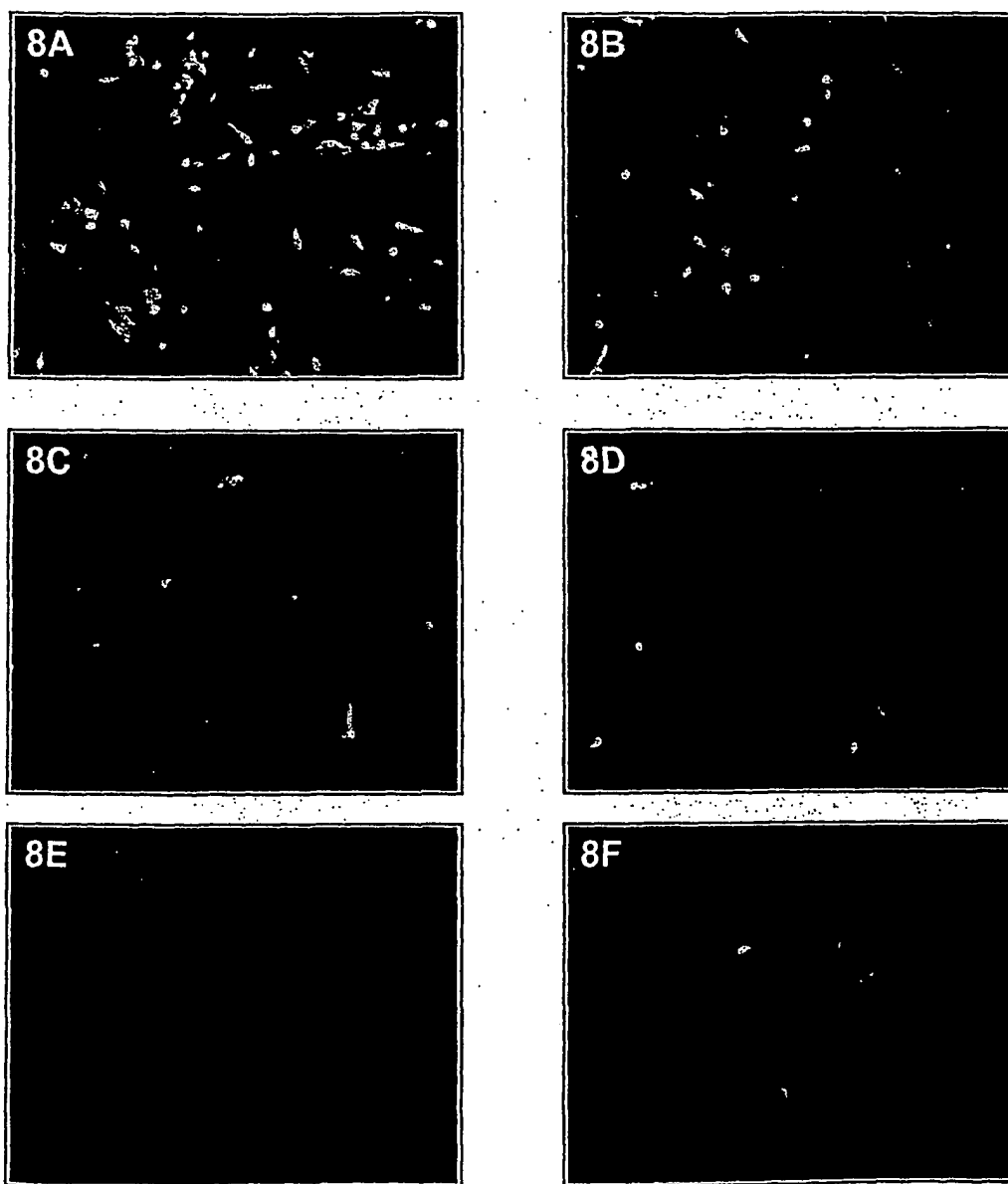


Fig. 8

6/20

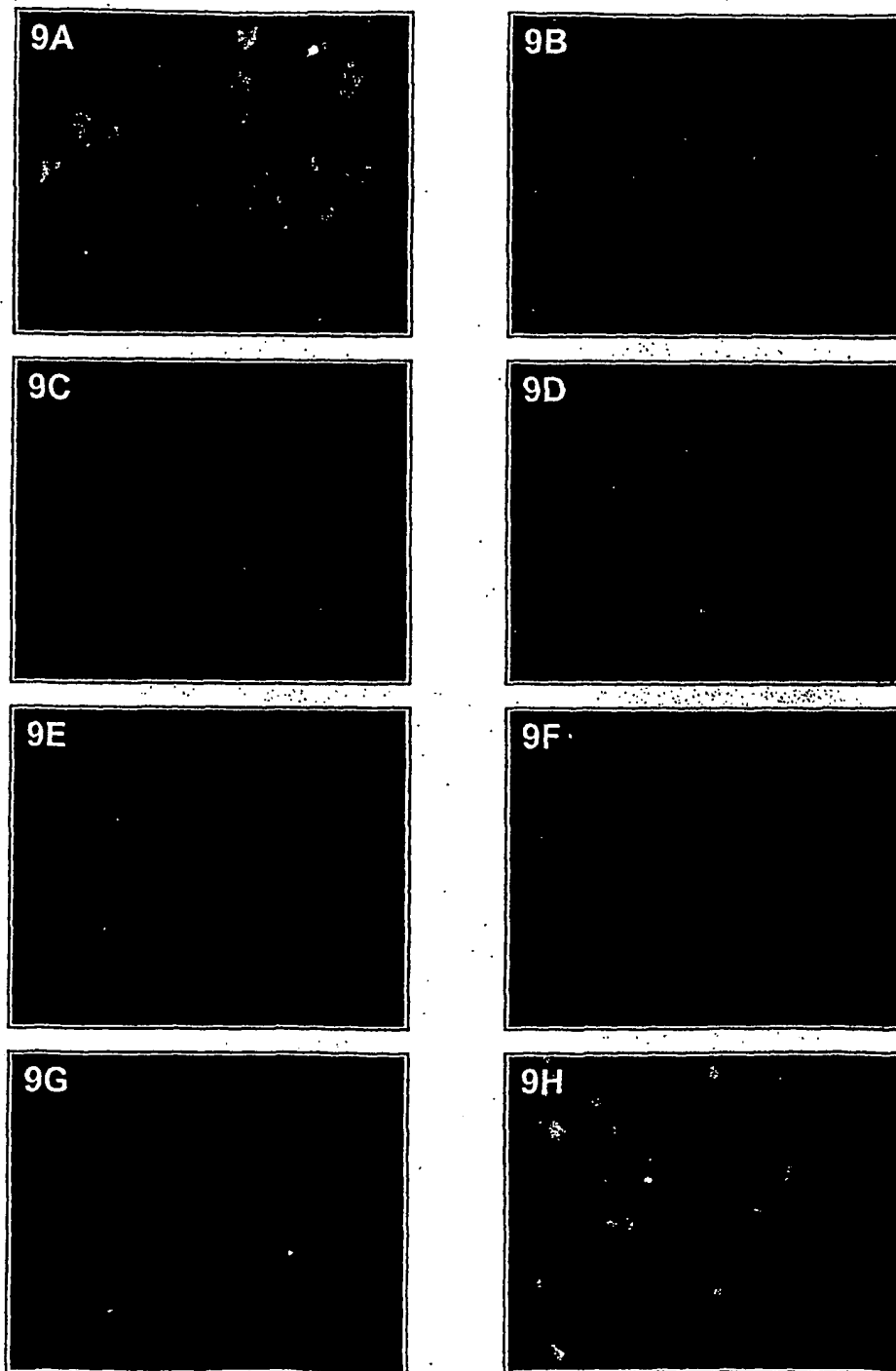


Fig. 9

7/20

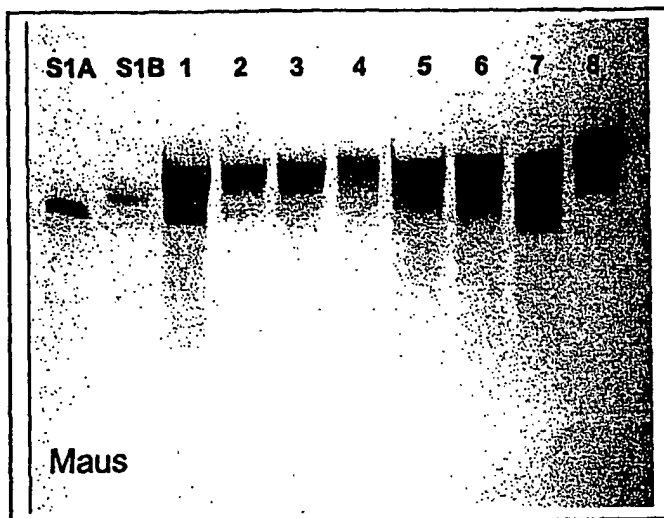


Fig. 10

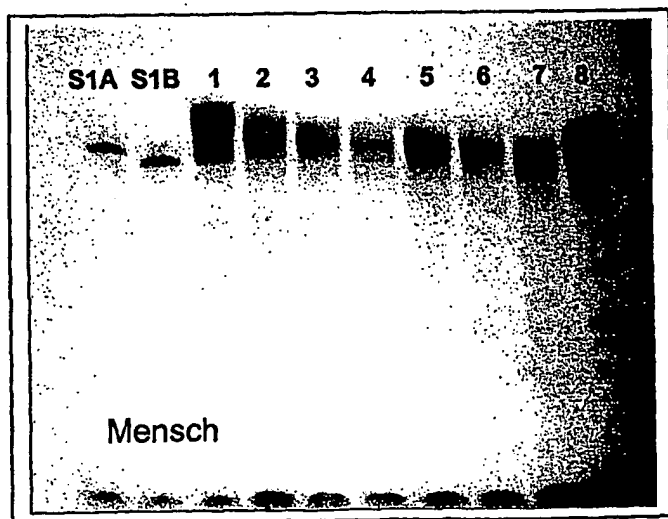


Fig. 11

8/20

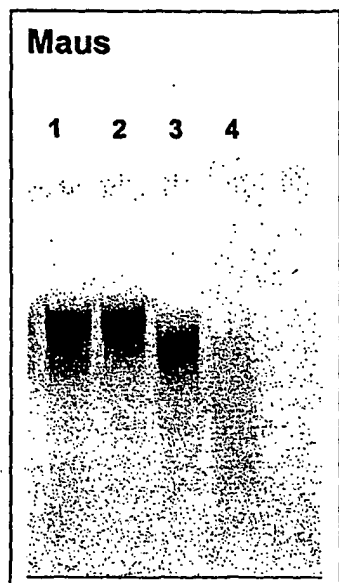


Fig. 12

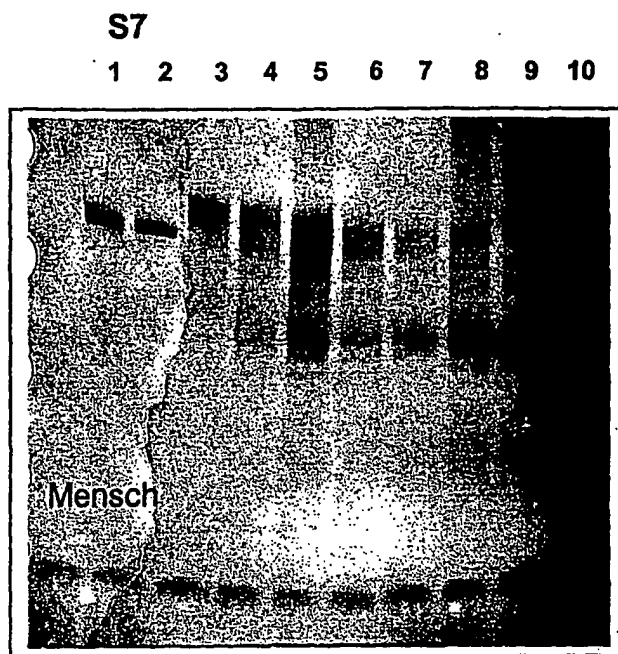


Fig. 13

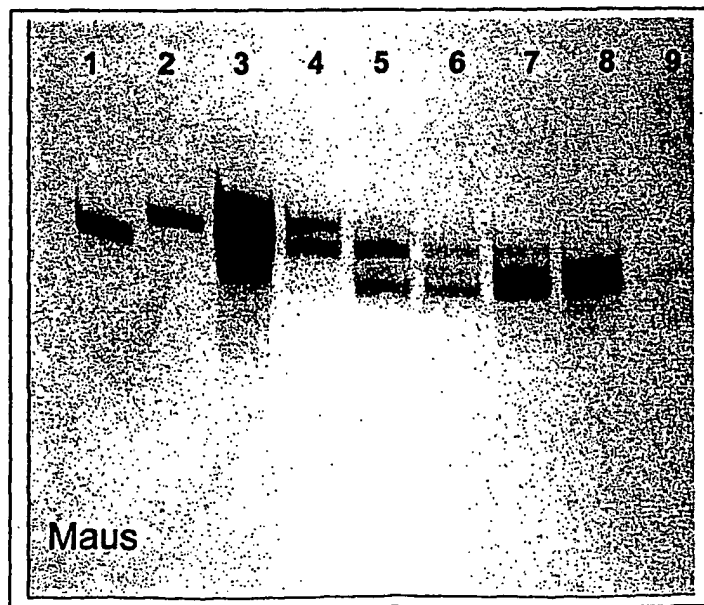


Fig. 14

9/20

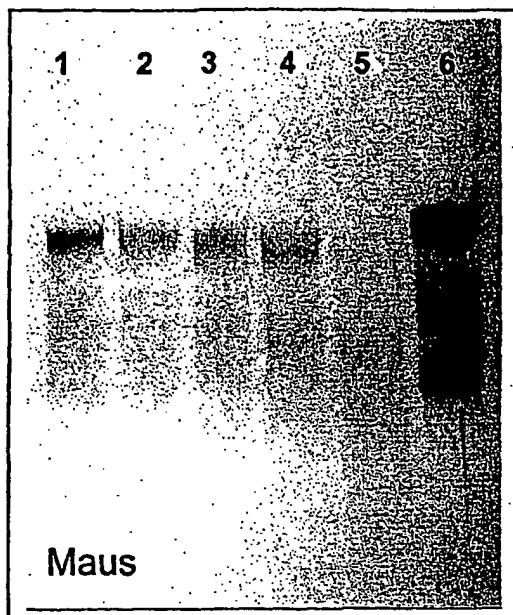


Fig. 15

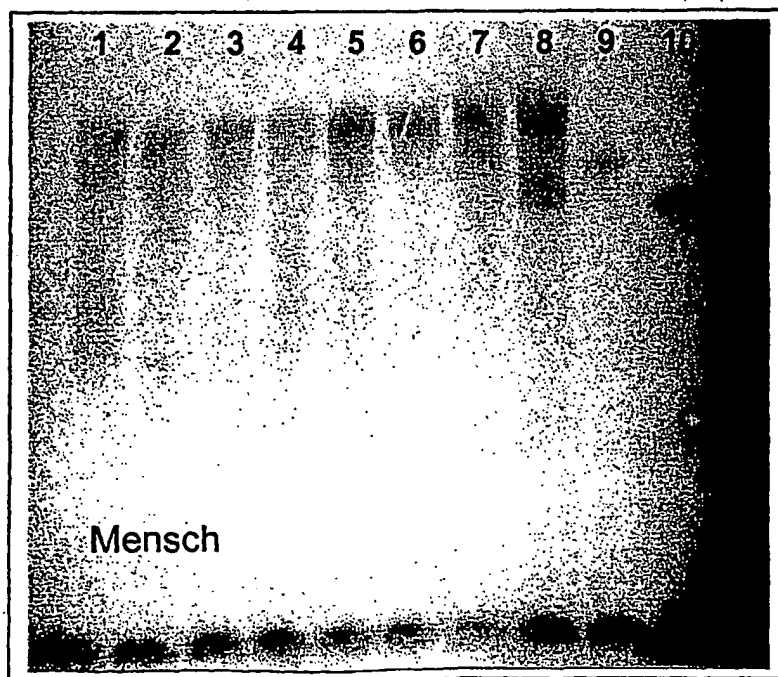


Fig. 16

10/20

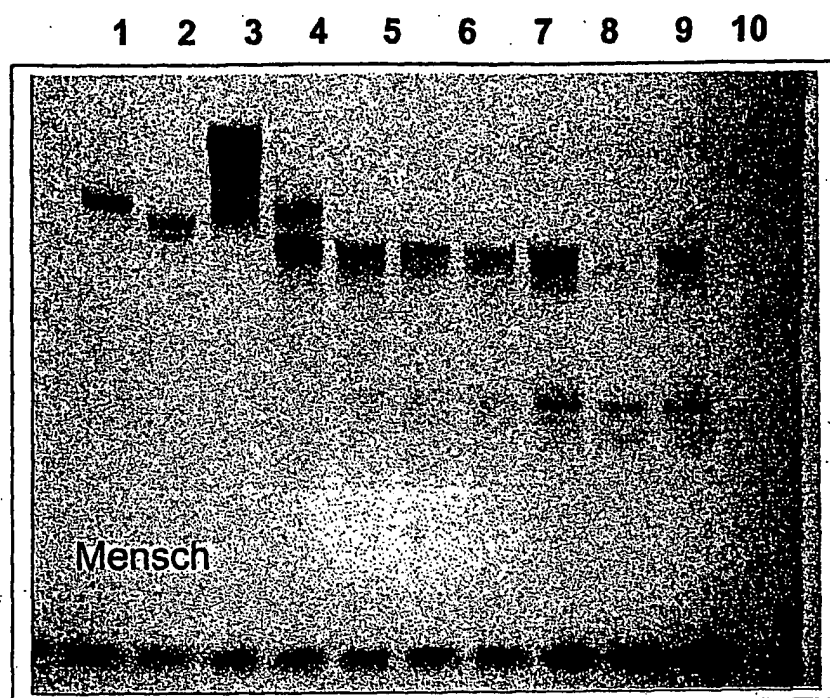


Fig. 17

11/20

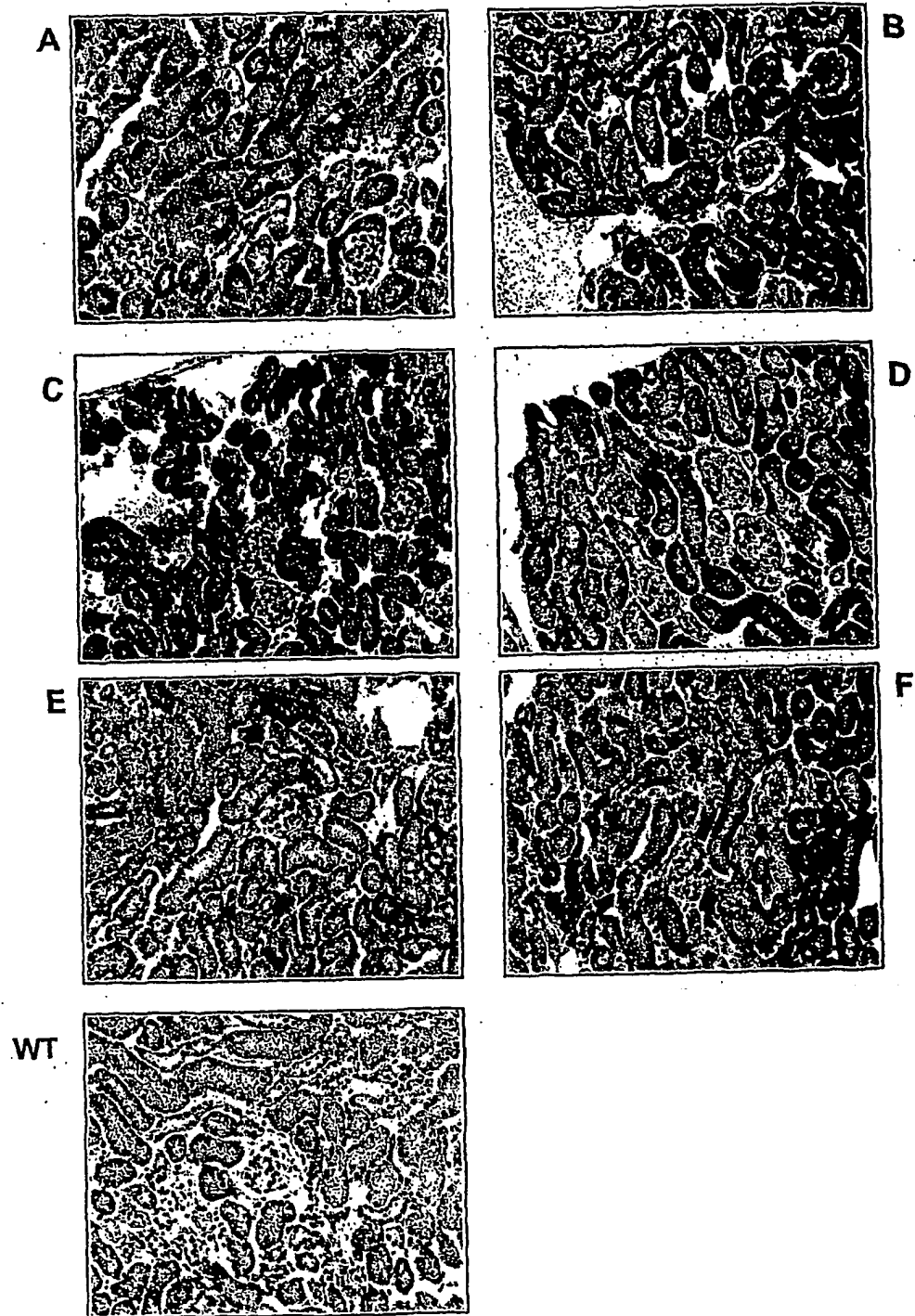


Fig. 18

12/20

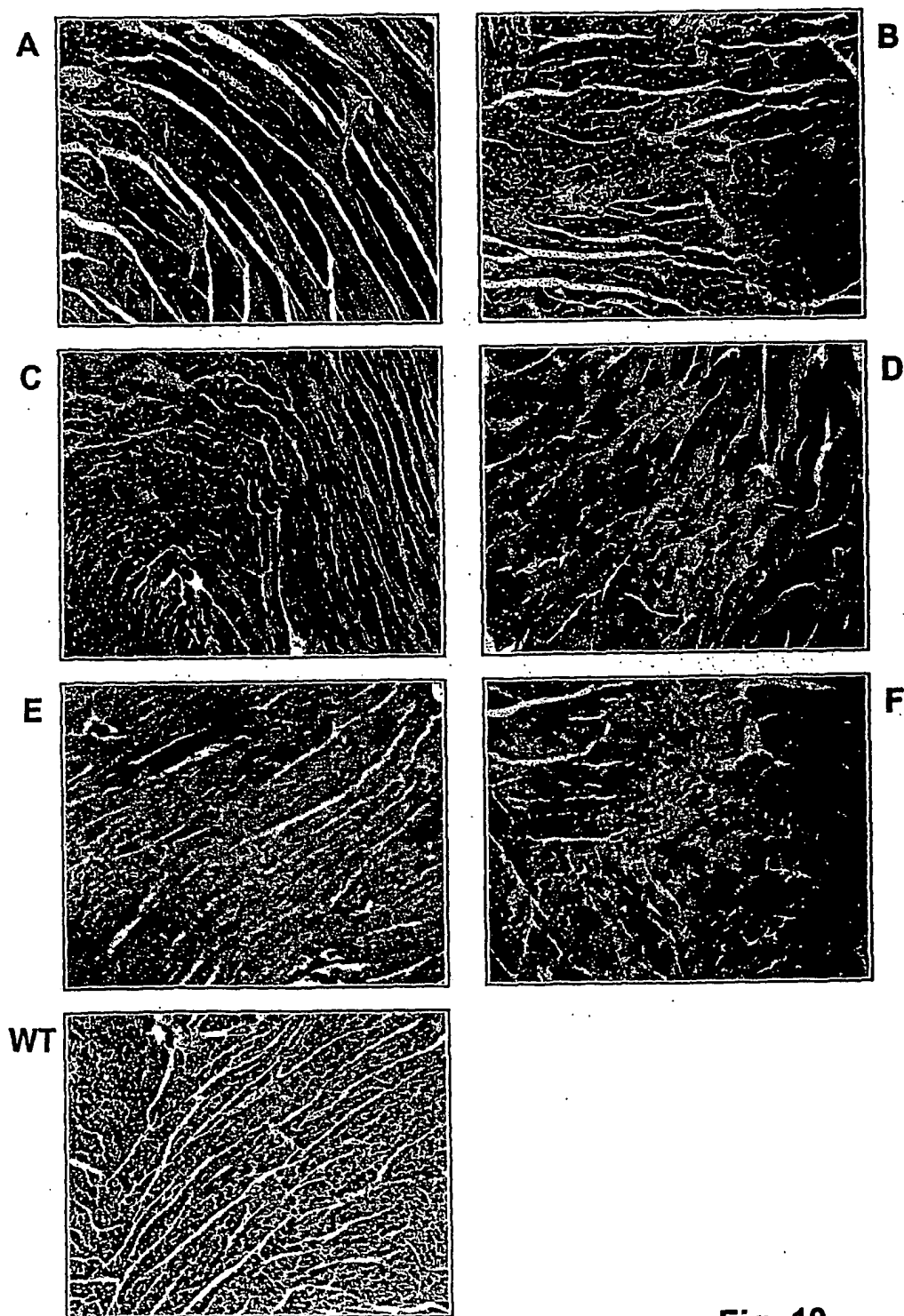


Fig. 19

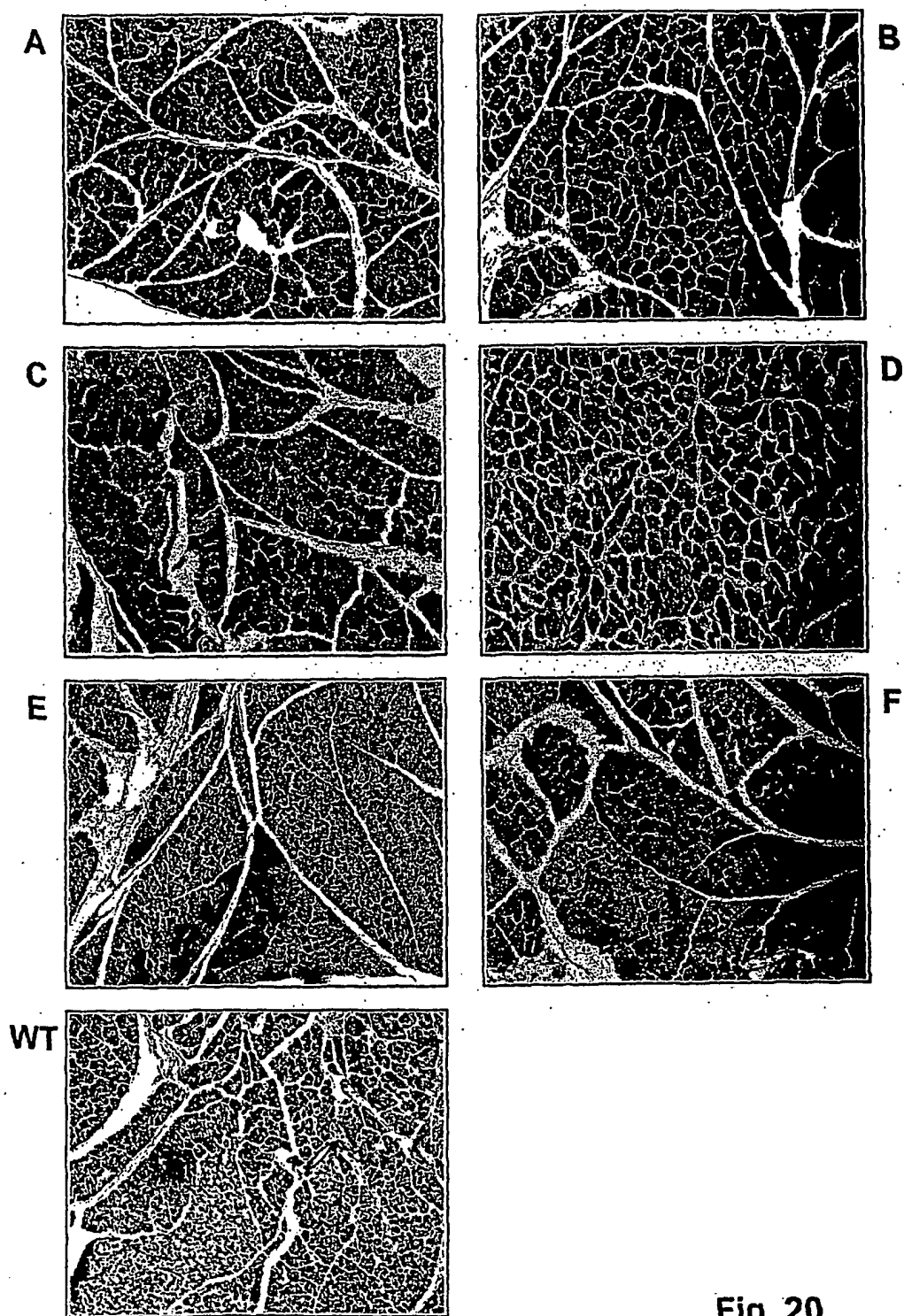


Fig. 20

14/20

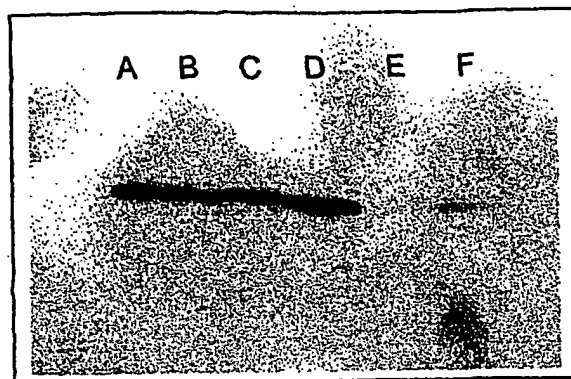


Fig. 21

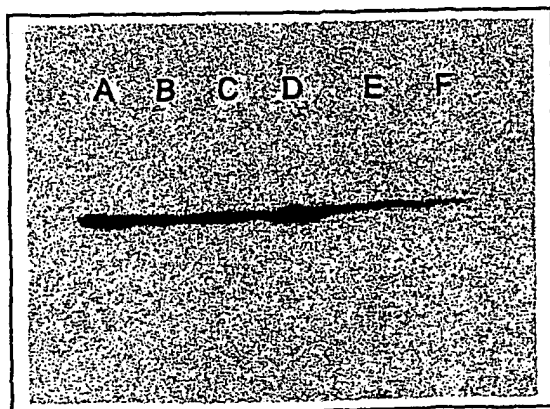


Fig. 22

15/20

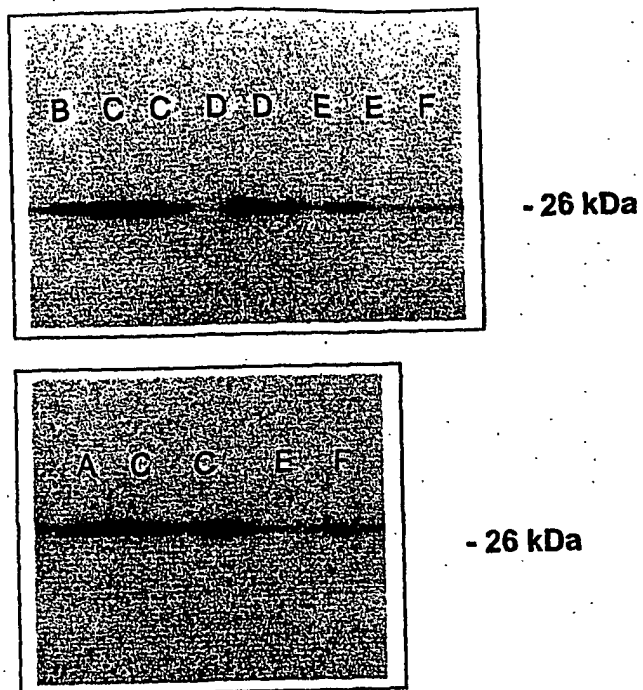


Fig. 23

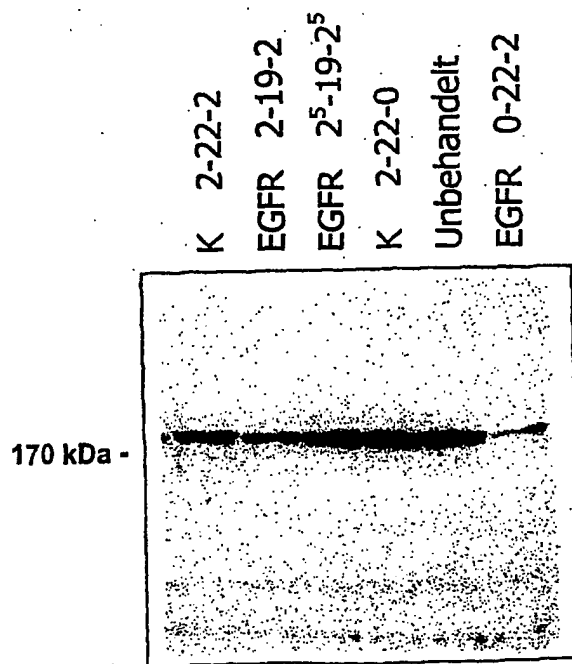


Fig. 24

16/20

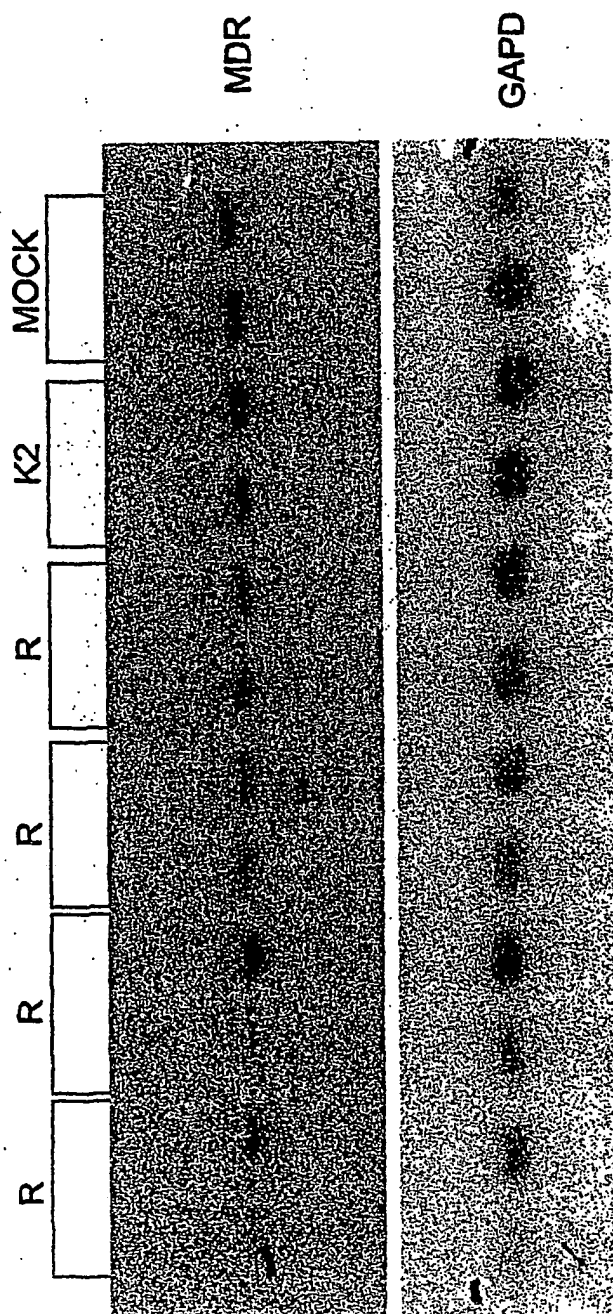


Fig. 25a

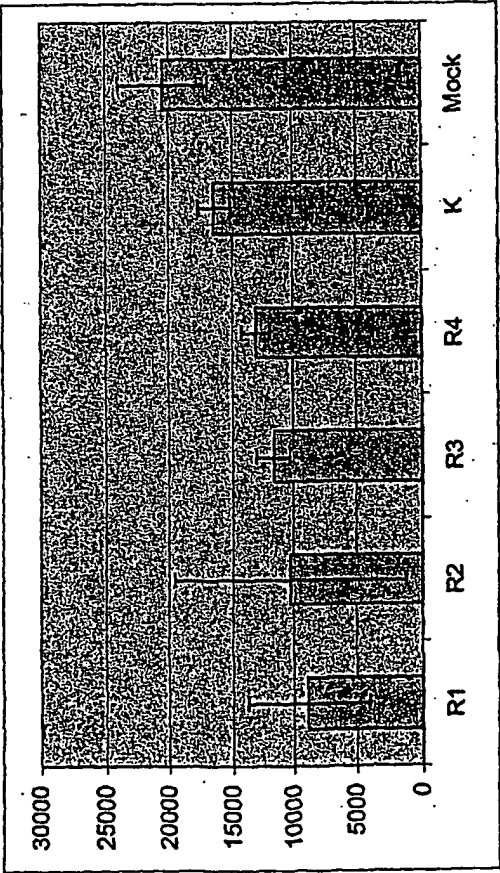


Fig. 25b

18/20

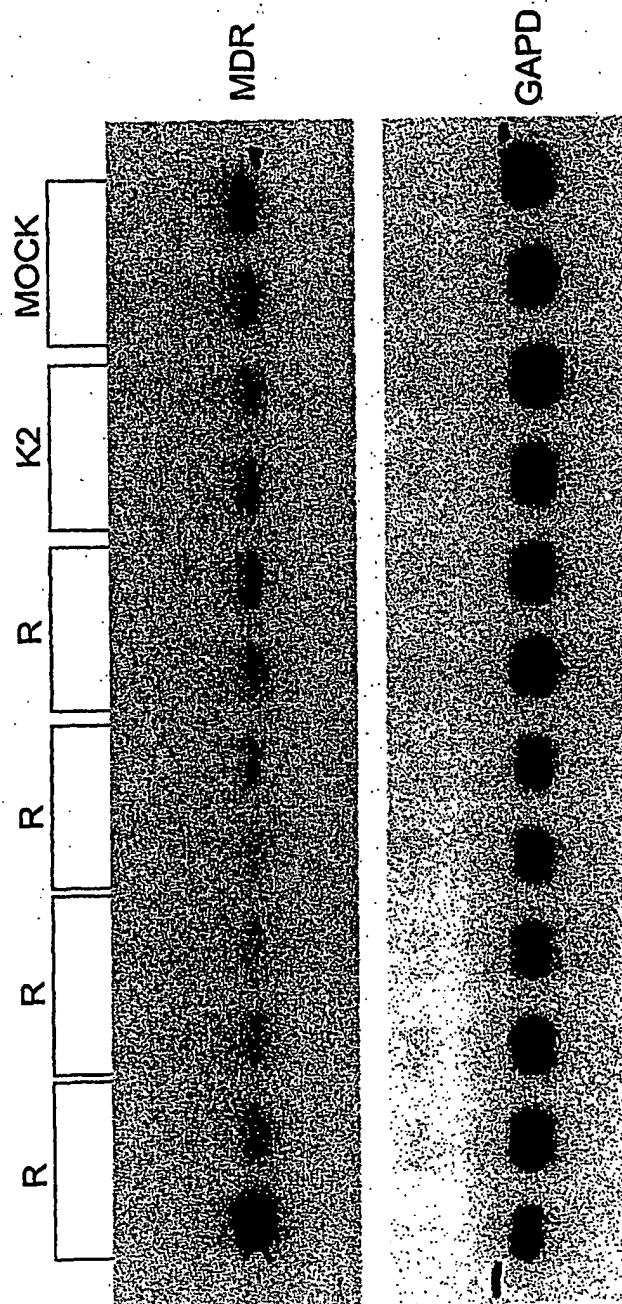


Fig. 26a

19/20

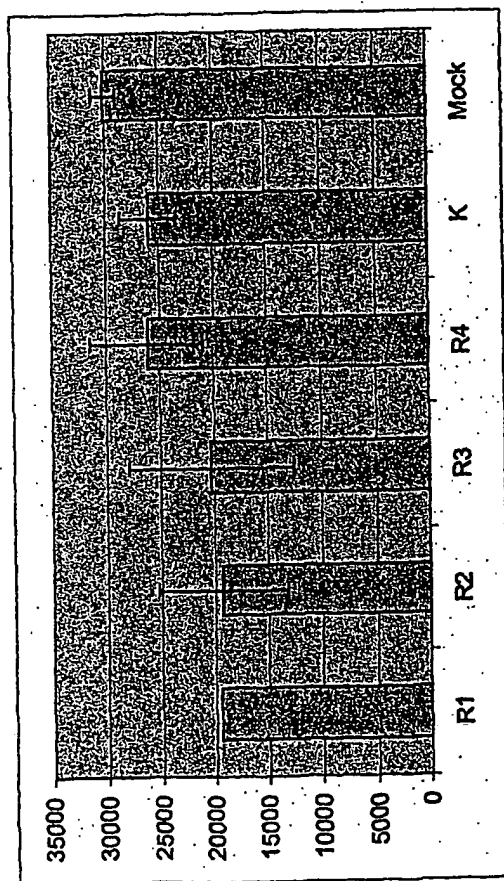


Fig. 26b

20/20

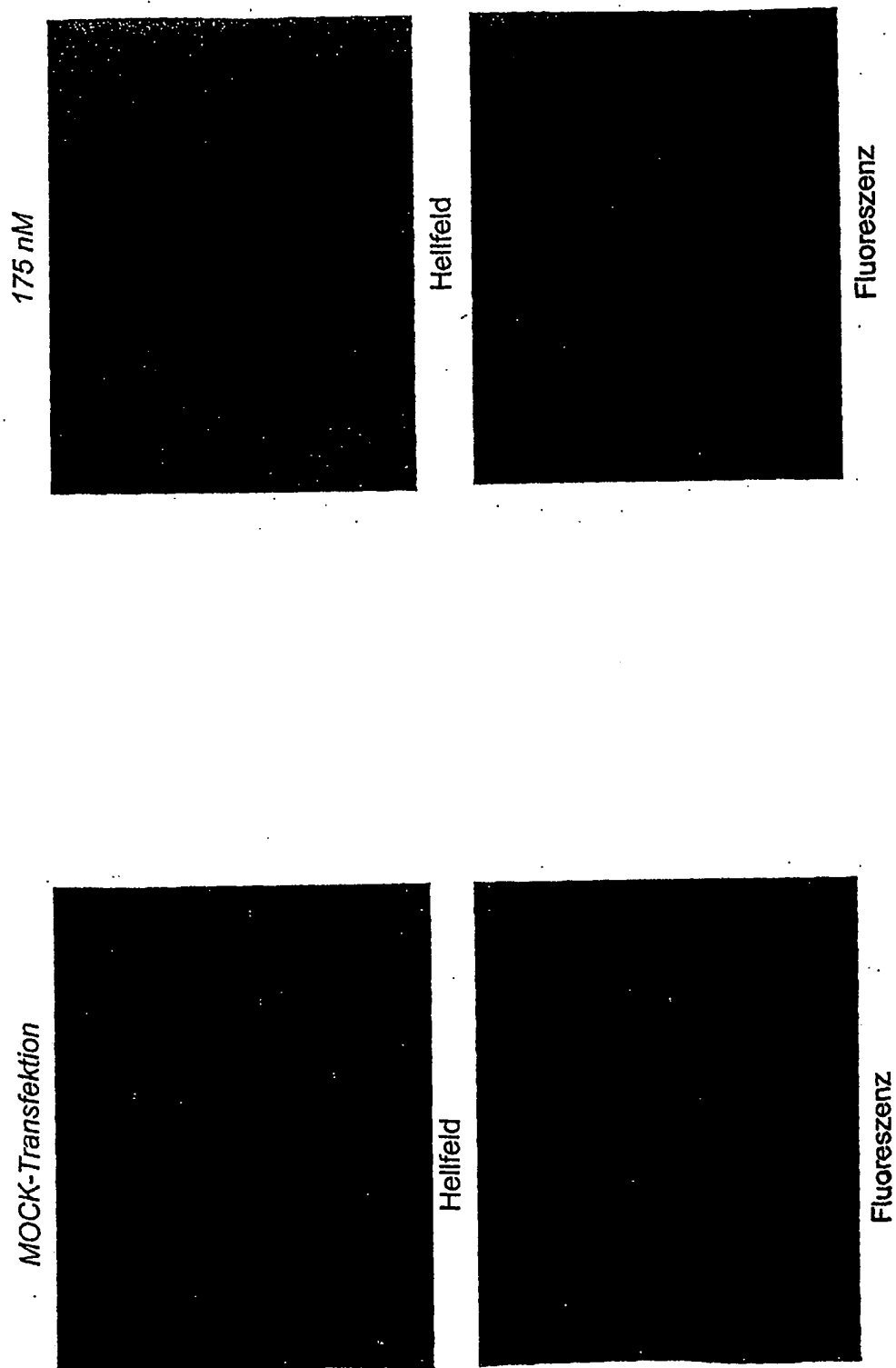


Fig. 27

SEQUENZPROTOKOLL

<110> Ribopharma AG

5 <120> Verfahren zur Hemmung der Expression
eines Zielgens

<130>

10 <140>
<141>

<160> 142

15 <170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 2955

<212> DNA

20 <213> Homo sapiens

<300>

<302> Eph A1

<310> NM00532

25

<300>

<302> ephrin A1

<310> NM00532

30 <400> 1

atggagcggc	gctggcccct	ggggctaggg	ctggtgctgc	tgctctgccc	cccgtgccc	60
ccggggggcg	gcgccaagga	agttactctg	atggacacaa	gcaaggcaca	gggagagctg	120
ggctggctgc	tggatcccc	aaaagatggg	tggagtgaac	agcaacagat	actgaatggg	180
acacccctct	acatgtacca	ggactgcccc	atgcaaggac	gcagagacac	tgaccactgg	240
cttcgctcca	attggatcta	ccgcggggag	gaggcttccc	gcgtccacgt	ggagctgcag	300
ttcacctg	gggactgcaa	gagtttcct	gggggagccg	ggcctctggg	ctgcaaggag	360
accttcaacc	ttctgtacat	ggagagtgc	caggatgtgg	gcattcagct	ccgacggccc	420
ttgttccaga	aggtaaccac	ggtggctgca	gaccagagct	tcaccattcg	agaccttgcg	480
tctggctccg	tgaagctgaa	tgtggagcgc	tgctctctgg	gccgcctgac	ccgccgtggc	540
ctctacctcg	ctttccacaa	cccgggtgcc	tgtgtggccc	tggtgtctgt	ccgggtcttc	600
taccagcgct	gtcctgagac	cctgaatggc	ttggcccaat	tcccagacac	tctgcctggc	660
cccgctgggt	tggtggaagt	ggcgggcacc	tgcttgcccc	acgcgcgggc	cagccccagg	720
ccctcaggtg	caccccgcat	gcactgcagc	cctgatggcg	agtggctggg	gcctgtagga	780
cggtgccact	gtgagcctgg	ctatgaggaa	ggtggcagtg	gcgaagcatg	tggtgcctgc	840
cctagcggct	cctaccggat	ggacatggac	acacccatt	gtctcacgtg	ccccagcag	900
agcactgctg	agtctgaggg	ggccaccatc	tgtacctgtg	agagcggcca	ttacagagct	960
cccggggagg	gccccaggt	ggcatgcaca	ggtccccct	cggccccccg	aaacctgagc	1020
ttctctgcct	cagggactca	gctctccctg	cgttggaac	ccccagcaga	tacgggggga	1080
cgccaggatg	tcagatacag	tgtgaggtgt	tcccagtg	agggcacagc	acaggacggg	1140
gggcccctgcc	agccctgtgg	ggtgggcgtg	cacttctcgc	cggggggccc	ggcgctcacc	1200
acacctgcag	tgcattgtcaa	tggccttgaa	ccttatgcca	actacacctt	taatgtggaa	1260
gccccaaatg	gagtgctcagg	gtggggcagc	tctggccatg	ccagcacctc	agtcagcatc	1320
agcatggggc	atgcagagtc	actgtcaggc	ctgtctctga	gactggtgaa	gaaagaaccg	1380
aggcaactag	agctgacctg	ggcgggggtc	cggccccgaa	gcctgggggc	gaacctgacc	1440
tatgagctgc	acgtgctgaa	ccaggatgaa	gaacggtacc	agatggttct	agaacccagg	1500
gtcttgctga	cagagctgca	gcctgacacc	acatacatcg	tcagagtcgg	aatgctgacc	1560
ccactgggtc	ctggcccttt	ctcccctgat	catgagtttc	ggaccagccc	accagtgtcc	1620
aggggcctga	ctggaggaga	gattgtagcc	gtcatctttg	ggctgctgct	tggtgcagcc	1680
ttgctgcttg	ggattctcgt	tttccgggtc	aggagagccc	agcggcagag	gcagcagagg	1740
cacgtgaccg	cgccaccgat	gtggatcgag	aggacaagct	gtgctgaagc	cttatgtgct	1800
acctccaggc	atacaggagc	cctgcacagg	gagccttgga	ctttacccgg	aggctgggtc	1860
aattttctct	cccgggagct	tgatccagcg	tggtctgatg	tggaactgt	cataggagaa	1920

	ggagagtttg	gggaagtgtg	tcgaggagacc	ctcaggctcc	ccagccagga	ctgcaagact	1980
	gtggccatta	agaccttaaa	agacacatcc	ccagggtggcc	agtgggtggaa	cttccttcga	2040
	gaggcaacta	tcatgggccca	gtttagccac	ccgcataattc	tgcatactgga	aggcgtcgtc	2100
	acaaagcgaa	agccgatcat	gatcatcaca	gaatttatgg	agaatgcagc	cctggatgcc	2160
5	ttcctgaggg	agcgggagga	ccagctgggtc	cctgggcagc	tagtggccat	gctgcagggc	2220
	atagcatctg	gcatgaacta	cctcagtaat	cacaattatg	tccaccggga	cctgggtgcc	2280
	agaaacatct	tggatgaatca	aaacctgtgc	tgcaagggtgt	ctgacttttg	cctgactcgc	2340
	ctcctggatg	actttgatgg	cacatacgaa	acccaggggag	gaaagatccc	tatccgttg	2400
	acagcccctg	aagccattgc	ccatcggtac	ttcaccacag	ccagcgatgt	gtggagcttt	2460
10	gggattgtga	tgtgggaggt	gctgagcttt	ggggacaagc	cttatgggga	gatgagcaat	2520
	caggagggtta	tgaagagcat	tgaggatggg	taccgggtgc	cccctcctgt	ggactgcct	2580
	gccccctctgt	atgagctcat	gaagaactgc	tgggcatatg	accgtgccc	ccggccacac	2640
	ttccagaagc	ttcaggcaca	tctggagcaa	ctgcttgcca	acccccactc	cctgcggacc	2700
	attgccaaact	ttgaccccag	ggtgactctt	cgctgccc	gcctgagtg	ctcagatggg	2760
15	atcccgtatc	gaaccgtctc	tgagtggctc	gagtccatac	gcatgaaacg	ctacatcctg	2820
	cacttccact	cggctgggct	ggacaccatg	gagtgtgtgc	tggagctgac	cgctgaggac	2880
	ctgacgcaga	tgggaatcac	actgcccggg	caccagaagc	gcattctttg	cagtattcag	2940
	ggattcaagg	actga					2955
20	<210> 2						
	<211> 3042						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
25	<300>						
	<302> ephrin A2						
	<310> XM002088						
30	<400> 2						
	gaagttgctg	gcaggccggc	ggcggggagc	ggacaccgag	gccggcgctg	aggcgtgcgg	60
	gtgtgctggg	gcccggctcg	gggggatcgg	accgagagcg	agaagcgctg	catggagctc	120
	caggcagccc	gcgcctgctt	cgccctgctg	tggggctgtg	cgctggccgc	ggcccgggcg	180
	gcgcaggggc	aggaagtggg	actgctggac	tttctgtcag	ctggaggggg	gctcggtctg	240
35	ctcacacacc	cgtatggcaa	aggggtggg	ctgatgcaga	acatcatgaa	tgacatgccg	300
	atctacatgt	actccgtgtg	caacgtgatg	tctggcgacc	aggacaaatg	gctccgcacc	360
	aactgggtgt	accgaggaga	ggctgagcgt	atcttcattg	agctcaagtt	tactgtacgt	420
	gactgcaaca	gcttccctgg	tggcgccagc	tcctgcaagg	agactttcaa	cctctactat	480
	gccgagtcgg	acctggacta	cggcaccaac	ttccagaagc	gcctgttcac	caagattgac	540
40	accattgctg	ccgatgagat	caccgtcagc	agcgacttcg	aggcacgcca	cgtgaagctg	600
	aacgtggagg	agcgctccgt	ggggcccgctc	acccgcaaa	gcttctacct	ggccttccag	660
	gatatacggtg	cctgtgtggc	gctgctctcc	gtccgtgtct	actacaagaa	gtgcccagag	720
	ctgctgcagg	gcctggccca	cttccctgag	accatcgccg	gctctgatgc	accttccctg	780
	gccactgtgg	ccggcacctg	tgtggaccat	gccgtgggtg	caccgggggg	tgaagagccc	840
45	cgtatgcact	gtgcagtggg	tggcgagtgg	ctgggtgcca	ttgggcagtg	cctgtgccag	900
	gcaggctacg	agaagggtgg	ggatgcctgc	caggcctgct	cgcttgaggt	ttttaagttt	960
	gaggcatctg	agagcccctg	cttggagtgc	cctgagcaca	cgctgccatc	ccctgagggt	1020
	gccacctcct	gcgagtgtga	ggaaggcttc	ttccgggcac	ctcaggaccc	agcgtcgatg	1080
	ccttgccacg	gacccccctc	cgccccacac	tacctcacag	ccgtgggcat	gggtgccaag	1140
50	gtggagctgc	gctggacgcc	ccctcaggac	agcggggggc	gcgaggacat	tgtctacagc	1200
	gtcacctgcg	aacagtgcgt	gcccaggtct	ggggaatgag	ggccgtgtga	ggccagtgtg	1260
	cgctactcgg	agcctcctca	cggactgacc	cgcaccagtg	tgacagttag	cgacctggag	1320
	ccccacatga	actacacctt	caccgtggag	gcccgcgaatg	gcgtctcagg	cctggttaacc	1380
	agccgcagct	tcctgactgc	cagtgtcagc	atcaaccaga	cagagccccc	caagggtgag	1440
55	ctggaggggc	gcagaccac	ctcgcttagc	gtctcctgga	gcataccccc	gccgcagcag	1500
	agccgagtg	ggaagtacga	ggtaacttac	cgaagaagg	gagactccaa	cagctacaat	1560
	gtgcgcccga	ccgagggttt	ctccgtgacc	ctggacgacc	tggccccaga	caccacctac	1620
	ctgggtccagg	tgcaggcaact	gacgcaggag	ggccaggggg	ccggcagcaa	gggtgcagaa	1680
	ttccagacgc	tgtccccgga	gggatctggc	aacttggcgg	tgattggcgg	cgtggctgtc	1740
60	ggtgtgggtc	tgcttctggg	gctggcagga	gttggcttct	ttatccaccg	caggaggaag	1800
	aaccagcgtg	cccggcagtc	cccggaggac	gtttacttct	ccaagtcaga	acaactgaag	1860
	cccctgaaga	catagctgga	ccccacaca	tatgaggacc	ccaaccaggc	tgtgttgaag	1920

ttcactaccg agatccatcc atcctgtgtc actcggcaga aggtgatcgg agcaggagag 1980
 tttggggagg tgtacaaggg catgctgaag acatcctcgg ggaagaagga ggtgccgggtg 2040
 gccatcaaga cgctgaaagc cggctacaca gagaagcagc gagtggactt cctcggcgag 2100
 gccggcatca tggggccagtt cagccaccac aacatcatcc gcctagaggg cgtcatctcc 2160
 5 aaatacaagc ccatgatgat catcactgag tacatggaga atggggccct ggacaagttc 2220
 cttcggggaga aggatggcga gttcagcgtg ctgcagctgg tgggcatgct gcggggcatc 2280
 gcagctggca tgaagtacct ggccaacatg aactatgtgc accgtgacct ggctgcccgc 2340
 aacatcctcg tcaacagcaa cctgggtctgc aagggtgtctg actttggcct gtcccgcgtg 2400
 ctggaggacg accccgaggg cactacacc accagtggcg gcaagatccc catccgctgg 2460
 10 accgcccccg agggccatttc ctaccggaag ttcacctctg ccagcgacgt gtggagcttt 2520
 ggcattgtca tgtggggaggt gatgacctat ggcgagcggc cctactggga gttgtccaac 2580
 cacgaggtga tgaagccat caatgatggc ttccggctcc ccacacccat ggactgcccc 2640
 tccgccatct agcagctcat gatgcagtgc tggcagcagg agcgtgcccc ccgccccaaag 2700
 ttcgctgaca tcgtcagcat cctggacaag ctcatctgtg ccctgactc cctcaagacc 2760
 15 ctggctgact ttgacccccg cgtgtctatc cggctcccca gcacgagcgg ctcggagggg 2820
 gtgcccttcc gcacggtgtc cgagtggctg gagtccatca agatgcagca gtatacggag 2880
 cacttcatgg cggccggcta cactgccatc gagaagggtg tgcatgatgac caacgacgac 2940
 atcaagagga ttgggggtgcg gctgcccggc caccagaagc gcatcgcta cagcctgctg 3000
 20 ggactcaagg accaggtgaa cactgtgggg atccccatct ga 3042

<210> 3
 <211> 2953
 <212> DNA
 25 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> ephrin A3
 <310> NM005233

30 <400> 3

atggattgtc agctctccat cctcctcctt ctcagctgct ctgttctoga cagcttcggg 60
 gaactgatcc cgcagccttc caatgaagtc aatctactgg attcaaaaac aattcaaggg 120
 gagctgggct ggatctctta tccatcacat ggggtgggaag agatcagtg tgtggatgaa 180
 35 cattacacac ccatcaggac ttaccagggtg tgcaatgtca tggaccacag tcaaaaacat 240
 tggctgagaa caaactgggt ccccgaggaac tcagctcaga agatttatgt ggagctcaag 300
 ttactctctac gagactgcaa tagcattoca ttgggttttag gaacttgcaa ggagacattc 360
 aacctgtact acatggagtc tgatgatgat catgggggtga aatttcgaga gcatcagttt 420
 acaaagattg acaccattgc agctgatgaa agtttcactc aaatggatct tggggaccgt 480
 40 attctgaagc tcaacactga gattagagaa gtaggtcctg tcaacaagaa gggattttat 540
 ttggcatttc aagatgttgg tgettggtgt gccttgggtg ctgtgagagt atacttcaaa 600
 aagtgcccat ttacagtga gaactctggct atgtttccag acacgggtacc catggactcc 660
 cagtcctctg tggagggttag agggctctgt gtcaacaatt ctaaggagga agatcctcca 720
 aggatgtact gcagtacaga aggcgaatgg cttgtacca ttggcaagtg ttccctgcaat 780
 45 gctggctatg aagaaagagg ttttatgtgc caagcttgc gaccaggttt ctacaaggca 840
 ttggatggta atatgaagtg tgctaagtgc ccgcctcaca gttctactca ggaagatggg 900
 tcaatgaact gcaggtgtga gaataattac ttccgggcag acaaagaccc tccatccatg 960
 gcttgtaccc gacctccatc ttcaccaaga aatgttatct ctaatatataa cgagacctca 1020
 gttatcctgg actggagttg gcccctggac acaggaggcc ggaaagatgt taccttcaac 1080
 50 atcatatgta aaaaatgtgg gtggaatata aaacagtgtg agccatgcag cccaaatgtc 1140
 cgcttctctc ctcgacagtt tggactcacc aacaccacgg tgacagtgc agacctctg 1200
 gcacatacta actacacctt tgagattgat gccgttaatg ggggtgcaga gctgagctcc 1260
 ccaccaagac agtttgcgtc ggtcagcatc acaactaatc aggtctctcc atcacctgtc 1320
 ctgacgatta agaaagatcg gacctccaga aatagcatct ctttgcctg gcaagaacct 1380
 55 gaacatccta atgggatcat attggactac gaggtcaaat actatgaaaa gcaggaacaa 1440
 gaaacaagtt ataccattct gagggcaaga ggcacaaatg ttaccatcag tagcctcaag 1500
 cctgacata tatacgtatt ccaaatccga gcccggaacag ccgctggata tgggacgaac 1560
 agccgcaagt ttgagtttga aactagtcca gactctttct ccatctctgg tgaaagtagc 1620
 caagtgttca tgatcgccat ttcagcggca gtagcaatta ttctcctcac tgttgtatc 1680
 60 tatgttttga ttgggaggtt ctgtggctat aagtcaaaac atggggcaga tgaaaaaaga 1740
 cttcattttg gcaatgggca tttaaaactt ccagggtctca ggacttatgt tgacccacat 1800
 acatatgaag accctaccca agctgttcat gagtttgcca aggaattgga tgccaccaac 1860

5 atattccattg ataaagttgt tggagcaggt gaatttggag aggtgtgcag tggctcgctta 1920
 aaacttcctt caaaaaaaga gatttccagt gccattaaaa ccctgaaagt tggctacaca 1980
 gaaaagcaga ggagagactt cctgggagaa gcaagcatta tgggacagtt tgaccacccc 2040
 aatatcattc gactggaagg agttgttacc aaaagtaagc cagttatgat tgtcacagaa 2100
 tacaatggaga atgggttcctt ggatagtttc ctacgtaaac acgatgccc a gtttactgtc 2160
 attcagctag tggggatgct tgcaggggata gcactctggca tgaagtacct gtcagacatg 2220
 ggctatgttc accgagacct cgctgctcgg aacatcttga tcaacagtaa cttgggtgtgt 2280
 aagggtttctg atttcggact ttcgcgtgtc ctggaggatg acccagaagc tgcttataca 2340
 acaagaggag ggaagatccc aatcagggtg acatcaccag aagctatagc ctaccgcaag 2400
 10 ttcacgtcag ccagcgatgt atggagttat gggattgttc tctgggagggt gatgtcttat 2460
 ggagagagag catactggga gatgtccaat caggatgtaa ttaaagctgt agatgagggc 2520
 tatcgactgc cacccccac ggactgccc a gctgccttgt atcagctgat gctggactgc 2580
 tggcagaaag acaggaacaa cagacccaag tttgagcaga ttgttagtat tctggacaag 2640
 cttatccgga atcccggcag cctgaagatc atcaccagt cagccgcaag gccatcaaac 2700
 15 cttcttcttg accaaagcaa tgtggatata tctaccttc gcacaacagg tgactggcct 2760
 aatgggtgtc ggacagcaca ctgcaaggaa atcttcacgg gcgtggagta cagttcttgt 2820
 gacacaatag ccaagatttc cacagatgac atgaaaaagg ttgggtgtcac cgtgggtggg 2880
 ccacagaaga agatcatcag tagcatataa gctctagaaa cgcaatcaaa gaatggccca 2940
 gttcccggtg aaa 2953
 20 <210> 4
 <211> 2784
 <212> DNA
 25 <213> Homo sapiens
 <300>
 <302> ephrin A4
 <310> XM002578
 30 <400> 4
 atggatgaaa aaaatacacc aatccgaacc taccaagtgt gcaatgtgat ggaaccacagc 60
 cagaataaact ggctacgaac tgattggatc acccgagaag gggctcagag ggtgtatatt 120
 gagattaaat tcaccttgag ggactgcaat agtcttccgg gcgtcatggg gacttgcaag 180
 35 gagacgttta acctgtacta ctatgaatca gacaacgaca aagagcgttt catcagagag 240
 aaccagtttg tcaaaattga caccattgct gctgatgaga gcttcacca agtggacatt 300
 ggtgacagaa tcatgaagct gaacaccgag atccgggatg tagggccatt aagcaaaaag 360
 gggtttttacc tggcttttca ggatgtgggg gcctgcatcg ccctggtatc agtccgtgtg 420
 ttctataaaa agtgtccact cacagtccgc aatctggccc agtttcttga caccatcaca 480
 40 ggggctgata cgtcttccct ggtggaagtt cgaggctcct gtgtcaacaa ctccagaagag 540
 aaagatgtgc caaaaatgta ctgtggggca gatggtgaat ggctggtacc cattggcaac 600
 tgcctatgca accgtgggca tgaggagcgg agcggagaaat gccaaagcttg caaaattgga 660
 tattacaagg ctctctccac ggatgccacc tgtgccaaat gccacccca cagctactct 720
 gtctgggaag gaggccacct gtgcacctgt gaccgaggct ttttcagagc tgacaacgat 780
 45 gctgcctcta tgccctgcac ccgtccacca tctgctcccc tgaacttgat ttcaaattgc 840
 aacgagacat ctgtgaactt ggaatggagt agccctcaga atacaggtgg ccgccaggac 900
 atttcctata atgtggtatg caagaaatgt ggagctggtg accccagcaa gtgccgacct 960
 tgtggaagtg gggtcacta caccacacag cagaatggct tgaagaccac caaagtctcc 1020
 atcactgacc tctagctca taccaattac acctttgaaa tctgggctgt gaatggagt 1080
 50 tccaaatata accctaacc agaccaatca gtttctgtca ctgtgaccac caaccaagca 1140
 gcaccatcat ccattgcttt ggtccaggct aaagaagtca caagatacag tgtggcactg 1200
 gcttggctgg aaccagatcg gcccaatggg gtaatcctgg aatatgaagt caagtattat 1260
 gagaaggatc agaatgagcg aagctatcgt atagttcgga cagctgccag gaacacagat 1320
 atcaaaggcc tgaaccctct cacttccctat gttttccacg tgcgagccag gacagcagct 1380
 55 ggctatggag acttcagtga gcccttggag gttacaacca acacagtgcc ttcccggtac 1440
 attggagatg gggctaactc cacagtcctt ctggtctctg tctcgggcag tgtgggtgtg 1500
 gtggttaattc tcattgcagc ttttgtcctc agccggagac ggagtaaata cagtaaagcc 1560
 aaacaagaag cggatgaaga gaaacatttg aatcaaggtg taagaacata tgtggacccc 1620
 tttacgtacg aagatcccaa ccaagcagtg cgagagtttg ccaaagaaat tgacgcaccc 1680
 60 tgcattaaga ttgaaaaagt tataggagtt ggtgaatttg gtgaggtatg cagtgggcgt 1740
 ctcaaagtgc ctggcaagag agagatctgt gtggctatca agactctgaa agctggttat 1800
 acagacaaac agaggagaga ctctctgagt gaggccagca tcatgggaca gtttgacct 1860

	ccgaacatca	ttcacttggga	aggcgtgggtc	actaaatgta	aaccagtaat	gatcataaca	1920
	gagtacatgg	agaatggctc	cttggatgca	ttcctcagga	aaaatgatgg	cagattttaca	1980
	gtcatttcagc	tgggtgggcat	gcttcgtggc	attgggtctg	ggatgaagta	tttatctgat	2040
	atgagctatg	tgcattcgtga	tctggccgca	cggaaacatcc	tgggtgaacag	caacttgggtc	2100
5	tgcaaagtgt	ctgatttttg	catgtcccga	gtgcttgagg	atgatccgga	agcagcttac	2160
	accaccaggg	gtggcaagat	tcctatccgg	tggactgctg	cagaagcaat	tgccctatcgt	2220
	aaattcacat	cagcaagtga	tgtatggagc	tatggaatcg	ttatgtggga	agtgatgtcg	2280
	tacggggaga	ggccctattg	ggatatgtcc	aatcaagatg	tgattaaagc	cattgaggaa	2340
	ggctatcggg	tacccccctcc	aatggactgc	cccattgctg	tccaccagct	gatgctagac	2400
10	tgctggcaga	aggagaggag	cgacaggcct	aaatttgggc	agattgtcaa	catgttggac	2460
	aaactcatcc	gcaaccccaa	cagcttgaag	aggacaggga	cggagagctc	cagacctaac	2520
	actgccttgt	tggatccaag	ctccccctgaa	ttctctgctg	tggatcagct	ggggcgattgg	2580
	ctccaggcca	ttaaaatgga	ccggtataag	gataacttca	cagctgctgg	ttataaccaca	2640
	ctagaggctg	tgggtgcacgt	gaaccaggag	gacctggcaa	gaattgggtat	cacagccatc	2700
15	acgcaccaga	ataagatttt	gagcagtgtc	caggcaatgc	gaacccaaat	gcagcagatg	2760
	cacggcagaa	tggttcccgt	ctga				2784
	<210> 5						
20	<211> 2997						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
25	<302> ephrin A7						
	<310> XM004485						
	<400> 5						
	atgggtttttc	aaactcggta	cccttcattgg	attatttttat	gctacatctg	gctgctccgc	60
30	tttgcacaca	caggggaggc	gcaggctgcg	aaggaagtac	tactgctgga	ttctaaagca	120
	caacaaacag	agttggagtg	gatttcctct	ccaccaatg	ggtgggaaga	aattagtggg	180
	ttggatgaga	actatacccc	gatacgaaca	taccaggtgt	gccaagtcac	ggagcccaac	240
	caaaacaact	ggctgcggac	taactggatt	tccaaaggca	atgcacaaag	gattttttgta	300
	gaattgaaat	tcaccctgag	ggattgtaac	agtcttctctg	gagtactggg	aacttgcaag	360
35	gaaactttta	atgtgtacta	ttatgaaaca	gactatgaca	ctggcaggaa	tataagagaa	420
	aaactctatg	taaaaataga	caccattgct	gcagatgaaa	gttttaccca	agggtgacctt	480
	ggtgaaagaa	agatgaagct	taacactgag	gtgagagaga	ttggaccttt	gtccaaaaag	540
	ggattctatc	ttgcctttca	ggatgtaggg	gcttgcatag	ctttgggtttc	tgtcaaagtg	600
	tactacaaga	agtgtctggc	cattattgag	aacttagcta	tctttccaga	tacagtgaat	660
40	ggttcagaat	tttctctttt	agtcgaggtt	cgagggacat	gtgtcagcag	tgcagaggaa	720
	gaagcggaaa	acgccccccag	gatgcactgc	atgtgcagaag	gagaatgggt	agtgtccatt	780
	ggaaaatgta	tctgcaaagc	aggctaccag	caaaaaggag	acacttgtga	accctgtggc	840
	cgtgggttct	acaagtcttc	ctctcaagat	cttcagtgct	ctcgttgctc	aactcacagt	900
	ttttctgata	aagaaggctc	ctccagatgt	gaatgtgaag	atgggtatta	cagggtctca	960
45	tctgaccacc	catagcttgc	atgcacaagg	cctccatctg	caccacagaa	cctcattttc	1020
	aacatcaacc	aaaccacagt	aagtttggaa	tggagtctct	ctgcagacaa	tgggggaaga	1080
	aacgatgtga	cctacagaat	attgtgtgaag	cggtgcagtt	gggagcaggg	cgaatgtgtt	1140
	ccctgtggga	gtaacatttg	atacatgccc	cagcagactg	gattagagga	taactatgtc	1200
	actgtcatgg	acctgctagc	ccacgctaatt	tatacttttg	aagttgaagc	tgtaaatgga	1260
50	gtttctgact	taagccgata	ccagaggctc	tttgctgctg	tcagtatcac	cactgggtcaa	1320
	gcagctccct	cgaagtggag	tggagtaatg	aaggagagag	tactgcagcg	gagtgtcgag	1380
	ctttctctggc	aggaaccaga	gcatcccaat	ggagtcacat	cagaatatga	aatcaagtat	1440
	tacgagaaaag	atcaaaggga	acggacctac	tcaacagtaa	aaaccaagtc	tacttcagcc	1500
	tccattaata	atctgaaacc	aggaacagtg	tatgttttcc	agattcgggc	ttttactgct	1560
55	gctgggttatg	gaaattacag	tcccagactt	gatgttgcta	cactagagga	agctacaggt	1620
	aaaatgtttg	aagctacagc	tgtctccagt	gaacagaatc	ctgttattat	cattgtctgtg	1680
	gttgctgtag	ctgggacat	cattttgggtg	ttcatggctc	ttggcttcat	cattgggaga	1740
	aggcactgtg	gttatagcaa	agctgaccaa	gaaggcgatg	aagagcttta	ctttcatattt	1800
	aaattttccag	gcacaaaaac	ctacattgac	cctgaaacct	atgaggacct	aaatagagct	1860
60	gtccatcaat	tcgccaagga	ctagatgccc	tcctgtatta	aaattgagcg	tgtgattggg	1920
	gcaggagaaat	tcggtgaagt	ctgcagtggc	cgtttgaaac	ttccaggga	aagagatgtt	1980
	gcagtagcca	taaaaacctt	gaaagttggg	tacacagaaa	aacaaaggag	agactttttg	2040

	tgtgaagcaa	gcacatcatggg	gcagtttgac	cacccaaatg	ttgtccattt	ggaaggggtt	2100
	gttacaagag	ggaaaccagt	catgatagta	atagagttca	tggaaaatgg	agccctagat	2160
	gcattttctca	ggaaacatga	tgggcaattt	acagtcattc	agttagtagg	aatgctgaga	2220
	ggaattgctg	ctggaatgag	atatttggct	gatatgggat	atgttcacag	ggaccttgca	2280
5	gctcgcaata	ttcttgtcaa	cagcaatctc	gtttgtaaag	tgtcagattt	tggcctgtcc	2340
	cgagttatag	aggatgatcc	agaagctgtc	tatacaacta	ctgggtggaaa	aattccagta	2400
	aggtggacag	cacccgaagc	catccagtac	cggaaattca	catcagccag	tgatgtatgg	2460
	agctatggaa	tagtcatgtg	ggaagttatg	tcttatggag	aaagacctta	ttgggacatg	2520
	tcaaatcaag	atgtttataaa	agcaatagaa	gaaggttatc	gtttaccagc	acccatggac	2580
10	tgcccagctg	gccttcacca	gctaattgtg	gattgttggc	aaaaggagcg	tgctgaaagg	2640
	ccaaaatttg	aacagatagt	tggaattcta	gacaaaatga	ttcgaaacct	aaatagtctg	2700
	aaaactcccc	tggaacttg	tagtaggcca	ataagccctc	ttctggatca	aaacactcct	2760
	gatttcacta	ccttttgttc	agttggagaa	tggttacaag	ctattaagat	ggaaagatat	2820
	aaagataatt	tcacggcagc	tggttacaat	tcccttgaat	cagtagccag	gatgactatt	2880
15	gaggatgtga	tgagtttagg	gatcacactg	gttggtcac	aaaagaaaat	catgagcagc	2940
	attcagacta	tgagagcaca	aatgctacat	ttacatggaa	ctggcattca	agtgtga	2997
	<210> 6						
20	<211> 3217						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
25	<302> ephrin A8						
	<310> XM001921						
	<400> 6						
	ncbsncvwr	mdnctdrtn	nmstretst	tanmymmsar	chbmdrtnc	tdstretgrn	60
30	mstmmtanmy	rmtsndhstr	ycbardasna	stagnbankg	rahcsmdatv	washtmantt	120
	hdbrandnkb	rmgsnbnkh	msansshahr	tntanmycsm	bmrnarnvnd	tnhmsansha	180
	hamrnaaccs	snmvrsnmga	tgccccccgc	ccggggccgc	ctgccccctg	cgctctgggt	240
	cgtcacggcc	gcggcgccgc	cgccacactg	cggtgtccgc	gcgcgcggcg	aagtgaattt	300
	gctggacacg	tcgaccatcc	acggggactg	gggtgtggctc	acgtatccgg	ctcatgggtg	360
35	ggactccatc	aacgaggtgg	acgagtcctt	ccagcccatc	cacacgtacc	aggtttgcaa	420
	cgctcatgagc	cccaaccaga	acaactggct	gcgcacgagc	tggtgtcccc	gagacggcgc	480
	ccggcgcgctc	tatgctgaga	tcaagtttac	cctgcgcgac	tgcaacagca	tgctgtgtgt	540
	gctgggcacc	tgcaaggaga	ccttcaacct	ctactacctg	gagtcggacc	gcgacctggg	600
	ggccagcaca	caagaaagcc	agttcctcaa	aatcgacacc	attgcccggc	acgagagctt	660
40	cacaggtgcc	gaccttggtg	tgccgctgtc	caagctcaac	acggaggtgc	gcagtgtggg	720
	tccccctcagc	aagcgcggct	tctacctggc	cttccaggac	ataggtgcct	gcctggccat	780
	cctctctctc	cgcacttact	ataagaagtg	ccctgccatg	gtgcgcaatc	tggtgtcctt	840
	ctcggaggca	gtgacggggg	ccgactcgct	ctcactgggt	gaggtgaggg	gccagtgcgt	900
	gcggcactca	gaggagcggg	acacacccaa	gatgtactgc	agcgcggagg	gcgagtggct	960
45	cgtgcccac	ggcaaatgcg	tgtgcagtgc	cggtctacgag	gagcggcggg	atgctgtgtg	1020
	ggcctgtgag	ctgggcttct	acaagtacgc	ccctggggac	cagctgtgtg	cccgtgtccc	1080
	tccccacagc	cactccgcag	ctccagccgc	ccaagcctgc	cactgtgacc	tcagctacta	1140
	ccgtgcagcc	ctggacccgc	cgtcctcagc	ctgcacccgc	ccacctcgcg	caccagtga	1200
	cctgatctcc	agtgtgaatg	ggacatcagt	gactctggag	tgggcccttc	ccctggacc	1260
50	aggtggccgc	agtgcacatc	cctacaatgc	cgtgtgccgc	cgctgcccct	gggcactgag	1320
	ccgctgcgag	gcagtgtgga	gcggcaccgc	ctttgtgccc	cagcagacaa	gcctgggtga	1380
	ggccagcctg	ctggtggcca	acctgctggc	ccacatgaac	tactccttct	ggatcgaggg	1440
	cgtcaatggc	gtgtccgacc	tgagccccga	gccccgcgcg	gccgctgtgg	tcaacatcac	1500
	cacgaaccag	gcagccccgt	cccaggtggg	ggtgatccgt	caagagcggg	cggggcagac	1560
55	cagcgtctcg	ctgctgtggc	aggagccccg	gcagccgaac	ggcatcatcc	tgagtgatga	1620
	gatcaagtag	tacgagaagg	acaaggagat	gcagagctac	tccaccctca	aggccgtcac	1680
	caccagagcc	accgtctccg	gcctcaagcc	gggcacccgc	tacgtgttcc	aggtccgagc	1740
	ccgcacctca	gcaggctgtg	gccgcttcag	ccaggccatg	gaggtggaga	ccgggaaacc	1800
	ccggccccgc	tatgacacca	ggaccattgt	ctggatctgc	ctgacgctca	tcacgggctc	1860
60	ggtgggtgctt	ctgctcctgc	tcactctgaa	gcagaggcac	tggtggctaca	gcaaggccctt	1920
	ccaggactcg	gacgaggaga	agatgcacta	tcagaatgga	caggcacccc	cacctgtctt	1980
	cctgcctctg	catcaccccc	cgggaaagct	cccagagccc	cagttctatg	cggaaaccca	2040

5 cacctacgag gagccaggcc gggcgggccg cagtttctact cgggagatcg aggcctctag 2100
 gatccacatc gagaaaatca tcggctcttg agactccggg gaagtctgct acgggaggct 2160
 gcgggtgcca gggcagcggg atgtgcccg ggccatcaag gccctcaaag cgggctacac 2220
 ggagagacag aggcgggact tcctgagcga ggcgtccatc atggggcaat tcgaccatcc 2280
 caacatcatc cgcctcgagg gtgtcgtcac ccgtggccgc ctggcaatga ttgtgactga 2340
 gtacatggag aacggctctc tggacacctt cctgaggacc cagcagggc agttcaccat 2400
 catgcagctg gtgggcatgc tgagaggagt ggggtgccggc atgcgctacc tctcagacct 2460
 gggctatgtc caccgagacc tggccgcccg caacgtcctg gttgacagca acctggtctg 2520
 10 caaggtgtct gacttcgggc tctcacgggt gctggaggac gaccgggatg ctgcctacac 2580
 caccacgggc gggaaagatcc ccacccgctg gacggcccca gaggccatcg ccttccgcac 2640
 cttctcctcg gccagcgacg tgtggagctt cggcgtgggt atgtgggagg tgctggccta 2700
 tggggagcgg ccctactgga acatgaccaa ccgggatgtc atcagctctg tggaggaggg 2760
 gtaccgcctg cccgcaccca tgggctgccc ccacgccctg caccagctca tgctcgactg 2820
 ttggcacaag gaccgggcgc agcggcctcg cttctcccag attgtcagtg tcctcgatgc 2880
 15 gctcatccgc agccctgaga gtctcagggc caccgccaca gtcagcagggt gcccaccccc 2940
 tgccttcgtc cggagctgct ttgacctcgc agggggcagc ggtggcggtg ggggcctcac 3000
 cgtgggggac tggctggact ccacccgcat gggccggtac cgagaccact tcgctcgagg 3060
 cggatactcc tctctgggca tgggtgctacg catgaacgcc caggacgtgc gcgccctggg 3120
 catcacctc atgggcacc agaagaagat cctgggcagc attcagacca tgcgggcccc 3180
 20 gctgaccagc acccaggggc ccgcggcgca cctctga 3217

<210> 7
 <211> 1497
 25 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <308> U83508
 30

<300>
 <302> angiopoietin 2
 <310> U83508

35 <400> 7
 atgacagttt tcctttcctt tgctttcctc gctgccatc tgactcacat aggggtgcagc 60
 aatcagcgcc gaagtccaga aaacagtggg agaagatata accggattca acatgggcaa 120
 tgtgcctaca ctttcattct tccagaacac gatggcaact gtcgtgagag tacgacagac 180
 40 cagtacaaca caaacgctct gcagagagat gctccacacg tggaaaccgga tttctcttcc 240
 cagaaacttc aacatctgga acatgtgatg gaaaattata ctgagtggt gcaaaaaactt 300
 gagaattaca ttgtggaaaa catgaagtcg gagatggccc agatacagca gaatgcagtt 360
 cagaaccaca cggctaccat gctggagata ggaaccagcc tcctctctca gactgcagag 420
 cagaccagaa agctgacaga tgttgagacc caggtactaa atcaaaactt tcgacttgag 480
 atacagctgc tggagaattc attatccacc tacaagctag agaagcaact tcttcaacag 540
 45 acaaatgaaa tcttgaagat ccattgaaaa aacagtttat tagaacataa aatcttagaa 600
 atggaaggaa aacacaagga agagtgggac accttaaagg aagagaaaga gaaccttcaa 660
 ggcttggtta ctgctcaaac atatataatc caggagctgg aaaagcaatt aaacagagct 720
 accaccaaca acagtgtcct tcagaagcag caactggagc tgatggacac agtccacaac 780
 cttgtcaatc tttgactaa agaaggtgtt ttactaaagg gaggaaaaag agaggaaagag 840
 50 aaaccattta gagactgtgc agatgtatat caagctgggt ttaataaaaag tggaatctac 900
 actatttata ttaataatat gccagaacct aaaaagggtg tttgcaatat ggatgtcaat 960
 gggggagggt ggactgtaat acaacatcgt gaagatggaa gtctagattt ccaaaggagg 1020
 tggaaaggaat ataaaatggg ttttggaat ccctccggtg aatattggct ggggaatgag 1080
 tttatttttg ccattaccag tcagaggcag tacatgctaa gaattgagtt aatggactgg 1140
 55 gaagggaacc gagcctattc acagtatgac agattccaca taggaaatga aaagcaaac 1200
 tatagggtgt atttaaaagg tcacactggg acagaggaa aacagagcag cctgatctta 1260
 caggtgctg atttcagcac taaagatgct gataatgaca actgtatgtg caaatgtgcc 1320
 ctcatgttaa caggaggatg gtggtttgat gcttgtggcc cctccaatct aaatggaatg 1380
 ttctatactg cgggacaaaa ccattgaaaa ctgaatggga taaagtggca ctacttcaaa 1440
 60 gggcccagtt actccttacg ttccacaact atgatgatc gacctttaga tttttga 1497

<210> 8
<211> 3417
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5
<300>
<310> XM001924

10
<300>
<302> Tiel

<400> 8
atggtctggc ggggtgcccc tttcttgtct cccatcctct tcttggcttc tcatgtgggc 60
gcggcggtgg acctgacgct gctggccaac ctgcggtctc cggacccccca gcgcttcttc 120
15 ctgacttgcg tgtctgggga ggccggggcg gggaggggct cggacgcctg gggccccgcc 180
ctgctgctgg agaaggacga ccgtatcgtg cgcaccccg cggggccacc cctgcgcctg 240
gcgcgcaacg gttcgcacca ggtcacgctt cgcggcttct ccaagccctc ggacctcgtg 300
ggcgtcttct cctgcgtggg cgggtgctgg ggcgcggcgca cgcgcgtcat ctacgtgcac 360
aacagccctg gagcccacct gcttccagac aaggtcacac acactgtgaa caaaggtgac 420
20 accgctgtac tttctgcacg tgtgcacaag gagaagcaga cagacgtgat ctggaagagc 480
aacggatcct acttctacac cctggactgg catgaagccc aggatgggcg gttcctgctg 540
cagctcccaa atgtgcagcc accatcgagc ggcatctaca gtgccactta cctggaagcc 600
agccccctgg gcagcgcctt ctctcggtc atcgtgcggg gttgtggggc tgggcgctgg 660
gggcccaggct gtaccaagga gtgccagggt tgcctacatg gaggtgtctg ccacgacct 720
25 gacggcgaat gtgtatgccc ccctggcttc actggcacc cgtgtgaaca ggccctgcaga 780
gagggccggt ttgggcagag ctgccaggag cagtgcacag gcataatcagg ctgccggggc 840
ctcaccttct gcctcccaga cccctatggc tgcctctgtg gatctggctg gagaggaagc 900
cagtgccaaag aagcttgtgc ccctgggtcat tttggggctg attgccgact ccagtgccag 960
tgtcagaatg gtggcacttg tgaccgggtt agtgggtgtg tctgcccctc tgggtggcat 1020
30 ggagtgcact gtgagaagtc agaccggatc cccagatcc tcaacatggc ctcagaactg 1080
gagttcaact tagagacgat gccccggatc aactgtgcag ctgcaggga ccccttcccc 1140
gtgcggggca gcatagagct acgcaagcca gacggcactg tgctcctgtc caccaaggcc 1200
attgtggagc cagagaagac cacagctgag ttcgaggtgc cccgcttggg tcttgcgggc 1260
agtgggttct gggagtgccg tgtgtccaca tctggcggcc aagacagccg gcgcttcaag 1320
35 gtcaatgtga aagtgcccc cgtgcccctg gctgcacctc ggctcctgac caagcagagc 1380
cgccagcttg tgcctcccc gctggtctcg ttctctgggg atggaccat ctccactgtc 1440
cgctgcact accggcccca ggacagtacc atggactggg cgaccattgt ggtggacccc 1500
agtgagaacg tgacgttaat gaacctgagg ccaaagacag gatacagtgt tctgtgtgag 1560
ctgagccggc caggggaagg aggagagggg gcctgggggc ctcccaccct catgaccaca 1620
40 gactgtcctg agcctttgtt gcagccgttg ttggagggct ggcatgtgga aggcactgac 1680
cggtcctcag cgtgctggtc cttgcccttg ttgcccgggc cactgggtgg gacgggttct 1740
ctgctgcgcc tgtgggacgg gacacggggg caggagcggc gggagaacgt ctcaccccc 1800
caggcccga ctgccctcct gacgggactc acgcctggca cccactacca gctggatgtg 1860
cagctctacc actgcacct cctggggccc gcctcgcccc ctgcacacgt gcttctgccc 1920
45 cccagtgggc ctccagcccc ccgacacctc cagccccagg ccctctcaga ctccgagatc 1980
cagctgacat ggaagcaccc ggaggctctg cctggggccaa tatccaagta cgttgtggag 2040
gtgcagggtg ctgggggtgc aggagacca ctgtggatag acgtggacag gcctgaggag 2100
acaagcacca tcatccgtgg cctcaacgcc agcacgcgct acctcttcg catcggggcc 2160
agcattcagg ggctcgggga ctggagcaac acagtagaag agtccaccct gggcaacggg 2220
50 ctgcaggctg agggcccagt ccaagagagc cgggcagctg aagagggcct ggatcagcag 2280
ctgatcctgg cgttgggtgg ctccgtgtct gccacctgcc tcaccatcct ggctgcccct 2340
ttaaccctgg tgtgcacccg cagaagctgc ctgcatcgga gacgcacctt cacctaccag 2400
tcaggctcgg gcgaggagac catcctgcag ttcagctcag ggaccttgac acttaccggg 2460
cggccaaaac tgcagcccga gcccttgagc taccagtgct tagagtggga ggacatcacc 2520
55 tttgaggacc tcatcgggga ggggaacttc ggccaggtca tccggggccat gatcaagaag 2580
gacgggctga agctgaacgc agccatcaaa agtctgaaag agtatgcctc tgaaatgac 2640
catcgtgact ttgcgggaga actggaagtt ctgtgcaaat tggggcatca ccccaacatc 2700
atcaacctcc tgggggcctg taagaaccga ggttacttgt atatcgctat tgaatatgcc 2760
ccctacggga acctgctaga ttttctgcgg aaaagccggg tcctagagac tgaccagctg 2820
60 tttgctcgag agcatgggac agcctctacc cttagctccc ggcagctgct gcgttctgcc 2880
agtgatgcgg ccaatggcat gcagtacctg agtgagaagc agttcatcca cagggacctg 2940
gctgcccgga atgtgctggg cggagagaac ctggcctcca agattgcaga cttcggcctt 3000

	tctcggggag	aggaggttta	tgtgaagaag	acgatggggc	gtctccctgt	gcgctggatg	3060
	gccattgagt	ccctgaacta	cagtgtctat	accaccaaga	gtgatgtctg	gtcctttgga	3120
	gtccttcttt	gggagatagt	gagccttgga	ggtacaccct	actgtggcat	gacctgtgcc	3180
	gagctctatg	aaaagctgcc	ccagggctac	cgcatggagc	agcctcgaaa	ctgtgacgat	3240
5	gaagtgtacg	agctgatgcg	tcagtgtctg	cgggaccgtc	cctatgagcg	accccccttt	3300
	gcccagattg	cgctacagct	aggccgcagt	ctggaagcca	ggaaggccta	tgtgaacatg	3360
	tcgctgtttg	agaacttcac	ttacgcgggc	attgatgcca	cagctgagga	ggcctga	3417
10	<210> 9						
	<211> 3375						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> TEK						
	<310> L06139						
	<400> 9						
20	atggactctt	tagccagctt	agttctctgt	ggagtcagct	tgctccttct	tggaaactgtg	60
	gaaggtgcca	tggacttgat	cttgatcaat	tccctacctc	ttgtatctga	tgctgaaaca	120
	tctctcacct	gcattgcctc	tgggtggcgc	ccccatgagc	ccatcacctat	aggaagggac	180
	tttgaagcct	taatgaacca	gcaccaggat	ccgctggaag	ttactcaaga	tgtgaccaga	240
	gaatgggcta	aaaaagttgt	ttggaagaga	gaaaaggcta	gtaagatcaa	tgggtgcttat	300
25	ttctgtgaag	ggcgagtctg	aggagaggca	atcaggatac	gaaccatgaa	gatgcgtcaa	360
	caagcttctc	tccatccagc	tactttaact	atgactgtgg	acaagggaga	taacgtgaac	420
	atatctttca	aaaaggtatt	gattaaagaa	gaagatgcag	tgatttaca	aaatggttcc	480
	ttcatccatt	cagtgcctcg	gcatgaagta	cctgatattc	tagaagtaca	cctgcctcat	540
	gctcagcccc	aggatgctgg	agtgtactcg	gccaggtata	taggaggaaa	cctcttcacc	600
30	tcggccttca	ccaggctgat	agtccggaga	tgtgaagccc	agaagtgggg	acctgaatgc	660
	aaccatctct	gtactgcttg	tatgaacaat	gggtgtctgc	atgaagatac	tgggaatgc	720
	atttcccttc	ctgggtttat	gggaaggacg	tgtgagaagg	cttgtgaact	gcacacgttt	780
	ggcagaactt	gtaaagaaag	gtgcagtggg	caagagggat	gcaagtctta	tgtgttctgt	840
	ctccctgacc	cctatgggtg	ttcctgtgcc	acaggctgga	agggctctga	gtgcaatgaa	900
35	gcatgccacc	ctgggtttta	cgggccagat	tgtaagctta	gggtgcagctg	caacaatggg	960
	gagatgtgtg	atcgcttcca	aggatgtctc	tgctctccag	gatggcaggg	gctccagtgt	1020
	gagagagaag	gcataccgag	gatgacccca	aagatagtgg	atttgccaga	tcataataga	1080
	gtaaacagtg	gtaaatttaa	tcccatttgc	aaagcttctg	gctggccgct	acctactaat	1140
	gaagaaatga	ccctgggtgaa	gccggatggg	acagtgtctc	atccaaaaga	ctttaaccat	1200
40	acggatcatt	tctcagtagc	catattcacc	atccaccgga	tcctcccccc	tgactcagga	1260
	gtttgggtct	gcagtggtga	cacagtgtct	gggatgggtg	aaaagccctt	caacatttct	1320
	gttaaagttc	ttccaaagcc	cctgaatgcc	ccaaacgtga	ttgacactgg	acataacttt	1380
	gctgtcatca	acatcagctc	tgagccttac	tttggggatg	gaccaatcaa	atccaagaag	1440
	cttctataca	aaccggttaa	tcactatgag	gcttggcaac	atattcaagt	gacaaatgag	1500
45	attgttacac	tcaactattt	ggaacctcgg	acagaatatg	aactctgtgt	gcaactgggtc	1560
	cgctgtggag	aggggtggga	agggcatcct	ggacctgtga	gacgcttcac	aacagcttct	1620
	atcggaactc	ctcctccaag	aggtctaaat	ctcctgccta	aaagtcagac	cactctaaat	1680
	ttgacctggc	aaccaatatt	tccaagctcg	gaagatgact	tttatgttga	agtggagaga	1740
	aggtctgtgc	aaaaaagtga	tcagcagaat	attaaagttc	caggcaactt	gacttcggtg	1800
50	ctacttaaca	acttacatcc	caggggagcag	tacgtgggtc	gagctagagt	caacaccaag	1860
	gcccaggggg	aattggagtga	agatctcact	gcttggacct	ttagtacat	tcttctcctc	1920
	caaccagaaa	acatcaagat	ttccaacatt	acacactcct	cggctgtgat	ttcttggaca	1980
	atattggatg	gctattctat	ttcttctatt	actatccgtt	acaaggttca	aggcaagaat	2040
	gaagaccagc	acgttgatgt	gaagataaag	aatgccacca	tcattcagta	tcagctcaag	2100
55	ggcctagagc	ctgaaacagc	ataccagggtg	gacatttttg	cagagaacaa	cataggggtca	2160
	agcaacccag	ccttttctca	tgaactgggtg	atcctccag	aatctcaagc	accagcggag	2220
	ctcggagggg	ggaagatgct	gcttatagcc	atccttggct	ctgctggaat	gacctgcctg	2280
	actgtgctgt	tggcctttct	gatcatattg	caattgaaga	gggcaaagt	gcaaaggaga	2340
	atggcccaag	ccttccaaaa	cgtgagggaa	gaaccagctg	tgcagttcaa	ctcaggggact	2400
60	ctggccctaa	acaggaaggt	caaaaacaac	ccagatccta	caatttatcc	agtgtctgac	2460
	tggaaatgaca	tcaaatctca	agatgtgatt	ggggagggca	attttggcca	agttcttaag	2520
	gcgcgcacat	agaaggatgg	gttacggatg	gatgctgcca	tcaaaagaat	gaaagaatat	2580

5 gacctccaaag atgatcacag ggacttttgca ggagaactgg aagttctttg taaactttga 2640
 caccatccaa acatcatcaa tctcttagga gcatgtgaac atcgaggcta cttgtacctg 2700
 gccattgagt acgcgccccca tggaaacctt ctggacttcc ttcgcaagag cctgtgtctg 2760
 gagacggacc cagcattttgc cattggccaat agcaccgcgt ccacactgtc ctcccagcag 2820
 ctccttcact tcgctgccga cgtggccccg ggcattggact acttgagcca aaaacagttt 2880
 atccacaggg atctggctgc cagaaacatt ttagttgggtg aaaactatgt ggcaaaaata 2940
 gcagattttg gattgtcccg aggtcaagag gtgtacgtga aaaagacaat gggaaggctc 3000
 ccagtgcgct ggatggccat cgagtcactg aattacagtg tgtacacaac caacagtgat 3060
 gtatggtcct atggtgtgtt actatgggag attgttagct taggaggcac accctactgc 3120
 10 gggatgactt gtgcagaact ctacgagaag ctgccccagg gctacagact ggagaagccc 3180
 ctgaactgtg atgatgagg gtatgatcta atgagacaat gctggcgga gaagccttat 3240
 gagaggccat catttgccca gatattgggtg tccttaaaaca gaatgttaga ggagcgaaag 3300
 acctacgtga ataccacgct ttatgagaag tttactttatg caggaattga ctgttctgct 3360
 gaagaagcgg cctag 3375
 15
 <210> 10
 <211> 2409
 <212> DNA
 20 <213> Homo sapiens
 <300>
 <300>
 25 <302> beta5 integrin
 <310> X53002
 <400> 10
 30 nchsnvwr tgcgcggggc cccggcgccg ctgtacgcct gcctcctggg gctctgcgcg 60
 ctccctgcccc ggctcgcagg tctcaacata tgcactagtg gaagtgccac ctcatgtgaa 120
 gaatgtctgc taatccaccc aaaatgtgccc tgggtgctcca aagaggactt cggaagccca 180
 cgggtccatca cctctcgggtg tgatctgagg gcaaaccttg tcaaaaatgg ctgtggagggt 240
 gagatagaga gcccagccag cagcttccat gtcttgagga gcctgcccc ctgagcgaag 300
 ggttcggggct ctgcaggctg ggacgtcatt cagatgacac cacaggagat tgccgtgaac 360
 35 ctccggccccg gtgacaagac caccttccag ctacagggttc gccagggtga ggactatcct 420
 gtggacctgt actacctgat ggacctctcc ctgtccatga aggatgactt ggacaatatc 480
 cggagcctgg gcaccaaact cgcggaggag atgaggaagc tcaccagcaa cttccgggtg 540
 ggatttggtt cttttgttga taaggacatc tctcctttct cctacacggc accgagggtac 600
 cagaccaaatc cgtgcattgg ttacaagttg tttccaaatt gcgtccccct ctttgggttc 660
 40 cgccatctgc tgccctcac agacagagtg gacagcttca atgaggaagt tcggaacagc 720
 aggtgtctcc tgaaccgaga tgcccctgag gggggctttg atgcagtact ccaggcagcc 780
 gtctgcaagg agaagattgg ctggcgaaag gatgcactgc atttgcgtgt gttcacaaca 840
 gatgatgtgc cccacatcgc attggatgga aaattgggag gcctggtgca gccacacgat 900
 ggccagtgc acctgaaacga ggccaacgag tacacagcat ccaaccagat ggactatcca 960
 45 tcccttgctc tgcttggaaga gaaattggca gagaacaaca tcaacctcat ctttgcagtg 1020
 acaaaaaaacc atttatgtct gtacaagaat tttacagccc tgatacctgg aacaacgggt 1080
 gagatttttag atggagactc caaaaatatt attcaactga ttattaatgc atacaatagt 1140
 atccggtcta aagtggagtt gtcagtctgg gatcagcctg aggatcttaa tctcttcttt 1200
 actgctacct gccaatgg ggtatcctat cctggtcaga ggaagtgtga ggggtctgaag 1260
 50 attggggaca cggcatcttt tgaagtatca ttggaggccc gaagctgtcc cagcagacac 1320
 acggagctatg tgtttgccct gcggccggtg ggtattccggg acagcctgga ggtgggggtc 1380
 acctacaact gcacgtgcgg ctgcagcgtg gggctggaac ccaacagcgc cagggtgcaac 1440
 gggagcggga cctatgtctg cggcctgtgt gagtgcagcc ccggctacct gggcaccagg 1500
 tgcgagtgc aggatgggga gaaccagagc gtgtaccaga acctgtgccg ggaggcagag 1560
 55 ggcaagccac tgtgcagcgg gcgtggggac tgcagctgca accagtgtc ctgcttcgag 1620
 agcgagtgtt gcaagatcta tgggcctttc tgtgagtgcg acaacttctc ctgtgccagg 1680
 aacaagggag tcctctgtc aggccatggc gagtgtcact gcgggggaatg caagtgccat 1740
 gcaggttaca tcggggacaa ctgtaactgc tcgacagaca tcagcacatg ccggggcaga 1800
 gatggccaga tctgcagcga gcgtgggcac tgtctctgtg ggcagtgccca atgcacggag 1860
 60 ccgggggcct ttggggagat gtgtgagaag tgcccacct gcccgatgc atgcagacc 1920
 aagagagatt gcgtcgagt cctgtgtct cactctggga aacctgacaa ccagacctgc 1980
 cacagcctat gcagggatga ggtgatcaca tgggtggaca ccatcgtgaa agatgaccag 2040

gaggctgtgc tatgtttcta caaaaccgcc aaggactgcg tcatgatgtt cacctatgtg 2100
 gagctcccca gtgggaagtc caacctgacc gtcctcaggg agccagagtg tggaaacacc 2160
 cccaacgcca tgaccatcct cctggctgtg gtcggtagca tcctccttgt tgggcttgca 2220
 ctcttggtcta tctggaagct gcttgtcacc atccacgacc ggagggagtt tgcaaagttt 2280
 5 cagagcgagc gatccagggc ccgctatgaa atggcttcaa atccattata cagaaagcct 2340
 atctccacgc acactgtgga cttcaccttc aacaagttca acaaatccta caatggcact 2400
 gtggactga 2409

10 <210> 11
 <211> 2367
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> beta3 integrin
 <310> NM000212

20 <400> 11
 atcgagcgcg gccgcgcgcc ccggcgctc tgggcgactg tgctggcgct gggggcgctg 60
 gcgggcggtg gcgtaggagg gcccacatc tgtaccacgc gaggtgtgag ctctgcccag 120
 cagtgcctgg ctgtgagccc catgtgtgcc tgggtgctctg atgaggccct gcctctgggc 180
 tcacctcgct gtgacctgaa ggagaatctg ctgaaggata actgtgcccc agaatccatc 240
 gagttcccag tgagtgaggc ccgagtacta gaggacaggc ccctcagcga caagggctct 300
 25 ggagacagct ccaggtcac tcaagtcagt cccagagga ttgcactccg gctccggcca 360
 gatgattcga agaatttctc catccaagtg cggcagggtgg aggattacc tgtggacatc 420
 tactacttga tggacctgtc ttactccatg aaggatgatc tgtggagcat ccagaacctg 480
 ggtaccaagc tggccaccca gatgcgaaag ctcaccagta acctgcggat tggcttcggg 540
 gcatttgtgg acaagcctgt gtcaccatac atgtatatct ccccaccaga ggccctcgaa 600
 30 aaccctgct atgatatgaa gaccacctgc ttgcccattg ttggctacaa acacgtgctg 660
 acgctaactg accaggtgac ccgcttcaat gaggaagtga agaagcagag tgtgtcacgg 720
 aaccgagatg cccagagggg tggctttgat gccatcatgc aggctacagt ctgtgatgaa 780
 aagattggct ggaggaatga tgcattcccac ttgctgggtg ttaccactga tgccaagact 840
 catatagcat tggacggaag gctggcaggc attgtccagc ctaatgacgg gcagtgtcat 900
 35 gttggtagtg acaatcatta ctctgcctcc actaccatgg attatccctc tttggggctg 960
 atgactgaga agctatccca gaaaaacatc aatttgatct ttgcagtga tgaaaatgta 1020
 gtcaatctct atcagaacta tagtgagctc atcccaggga ccacagttgg ggttctgtcc 1080
 atggattcca gcaatgtcct ccagctcatt gttgatgctt atgggaaaat ccgttctaaa 1140
 gttagagctgg aagtgcgtga cctccctgaa gagttgtctc tatccttcaa tgccacctgc 1200
 40 ctcaacaatg aggtcatccc tggcctcaag tcttgtagtg gactcaagat tggagacag 1260
 gtgagcttca gcattgaggc caagggtgca ggctgtcccc aggagaagga gaagtcctt 1320
 accataaagc ccgtgggctt caaggacagc ctgatcgctc aggtcacctt tgattgtgac 1380
 tgtgcctgcc aggcccaagc tgaacctaat agccatcgct gcaacaatgg caatgggacc 1440
 tttgagtgtg gggatgcccg ttgtgggctt ggctggctgg gatcccagtg tgagtgtctc 1500
 45 gaggaggact atcgcccttc ccagcaggac gaatgcagcc ccggggaggg tcagcccgtc 1560
 tgcagccagc ggggagagtg cctctgtggt caatgtgtct gccacagcag tgactttggc 1620
 aagatcacgg gcaagtactg cgagtgtgac gacttctcct gtgtccgcta caagggggag 1680
 atgtgtcag gccatggcca gtgcagctgt ggggactgcc tgtgtgactc cgactggacc 1740
 ggctactact gcaactgtac cacgcgtact gacacctgca tgtccagcaa tgggctgctg 1800
 50 tgcagcgccc gcggcaagtg tgaatgtggc agctgtgtct gtatccagcc gggctcctat 1860
 ggggacacct gtgagaagtg cccacactgc ccagatgcct gcacctttaa gaaagaatgt 1920
 gtggagtgtg agaagtttga ccgggagccc tacatgaccg aaaatacctg caaccgttac 1980
 tgccgtgacg agattgagtc agtgaaagag cttaaggaca ctggcaagga tgcagtgaat 2040
 tgtacctata agaattgagga tgactgtgtc gtcagattcc agtactatga agattctagt 2100
 55 ggaaagtcca tctgtatgt ggtagaagag ccagagtgtc ccaagggccc tgacatcctg 2160
 gtggtcctgc tctcagtgat gggggccatt ctgctcattg gccttgccgc cctgctcatc 2220
 tggaaactcc tcatcaccat ccacgaccga aaagaattcg cttaaatttga ggaagaacgc 2280
 gccagagcaa aatgggacac agccaacaac ccactgtata aagaggccac gtctaccttc 2340
 60 accaatatca cgtaccgggg cacttaa 2367

<210> 12

<211> 3147
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<302> alpha v intergrin
<310> NM0022210

<400> 12
10 atggcttttc cgccgcggcg acggctgcgc ctccggctccc gcggcctccc gcttcttctc 60
tcgggactcc tgctacctct gtgcccgcgc ttcaacctag acgtggacag tcctgccgag 120
tactctggcc ccgagggaag ttacttcggc ttccgcgtgg atttcttcgt gccagcgcg 180
tcttcccggg tgttcttctc cgtgggagct cccaaagcaa acaccacca gcctgggatt 240
gtggaaggag ggcaggtcct caaatgtgac tggctcttcta ccgcgggtg ccagccaatt 300
15 gaatttgatg caacaggcaa tagagattat gccaggatg atccattgga atttaagtc 360
catcagtggt ttggagcatc tgtgaggtcg aaacaggata aaattttggc ctgtgcccc 420
ttgtaccatt ggagaactga gatgaaacag gagcgagagc ctgttggaac atgctttctt 480
caagatggaa caaagactgt tgagtatgct ccatgtagat cacaagatat tgatgctgat 540
ggacagggat tttgtcaagg aggatccagc attgatttta ctaaagctga cagagtactt 600
20 cttggtggct ctggtagctt ttattggcaa ggtcagctta ttccggatca agtggcagaa 660
atcgatatcta aatacgaccc caatgtttac agcatcaagt ataataacca attagcaact 720
cggactgcac aagctatttt tgatgacagc tatttgggtt attctgtggc tgtcggagat 780
ttcaatgggt atggcataga tgactttggt tcaggagttc caagagcagc aaggactttg 840
ggaatgggtt atatttatga tgggaagaac atgtcctcct tatacaattt tactggcgag 900
25 cagatggctg catatttcgg attttctgta gctgccactg acattaatgg agatgattat 960
gcagatgtgt ttattggagc acctctcttc atggatcgtg gctctgatgg caaactccaa 1020
gaggtggggc aggtctcagt gtctctacag agagcttcag gagacttcca gacgacaaag 1080
ctgaatggat ttgaggtctt tgcacgggtt ggcagtgcc a tagctccttt gggagatctg 1140
gaccaggatg gtttcaatga tattgcaatt gctgctccat atgggggtga agataaaaaa 1200
30 ggaattgttt atatcttcaa tgggaagatca acaggcttga acgcagtcct atctcaaact 1260
cttgaagggc agtgggctgc tcgaagcatg ccaccaagct ttggctattc aatgaaagga 1320
gccacagata tagacaaaaa tggatatcca gacttaattg taggagcttt tgggtgtagat 1380
cgagctatct tatacagggc cagaccagtt atcactgtaa atgctgggtc tgaagtgtac 1440
cctagcattt taaatcaaga caataaaacc tgctcactgc ctggaacagc tctcaaagtt 1500
35 tcctgttttt atgttaggtt ctgcttaaaag gcagatggca aaggagtact tcccaggaaa 1560
cttaatttcc aggtggaact tcttttggtt aaactcaagc aaaaggagc aattcgagca 1620
gcactgtttc tctacagcag gtccccaagt cactccaaga acatgactat ttcaagggg 1680
ggactgatgc agtgtgagga attgatagcg tatctgcggg atgaatctga atttagagac 1740
aaactcactc caattactat ttttatggaa tatcggttgg attatagaac agctgctgat 1800
40 acaacaggct tgcaacccat tcttaaccag ttcacgcctg ctaacattag tcgacaggct 1860
cacattctac ttgactgtgg tgaagacaat gtctgtaaac ccaagctgga agtttctgta 1920
gatagtgatc aaaagaagat ctatatggg gatgacaacc ctctgacatt gattgttaag 1980
gtcagaatc aaggagaagg tgctacgaa gctgagctca tcgtttccat tccactgcag 2040
gctgatttca tcggggttgt ccgaaacaat gaagccttag caagactttc ctgtgcattt 2100
45 aagacagaaa accaaactcg ccagggtgta tgtgacctg gaaacccaat gaaggctgga 2160
actcaactct tagctgggtc tcgtttcagt gtgcaccagc agtcagagat ggatacttct 2220
gtgaaatttg acttacaat ccaaagctca aatctatttg acaaagtaag cccagttgta 2280
tctcacaaaag ttgatcttgc tgttttagct gcagttgaga taaggaggat ctcgagtcct 2340
gatcatatct ttcttccgat tccaaactgg gagcacaagg agaaccctga gactgaagaa 2400
50 gatgttgggc cagttgttca gcacatctat gagctgagaa acaatgggtc aagttcattc 2460
agcaaggcaa tgctccatct tcagtgccct tcaaaatata ataataacac tctgttgtat 2520
atccttcatt atgatattga tggaccaatg aactgcactt cagatatgga gatcaaccct 2580
ttgagaatta agatctcatc ttgcaaaaca actgaaaaga atgacacggg tgccgggcaa 2640
ggtgagcggg accatctcat cactaagcgg gatcttgccc tcagtgaagg agatattcac 2700
55 actttggggt gtggagttgc tcagtgttgg aagattgtct gccagttgg gagattagac 2760
agagaaagaa gtgcaatctt gtactactgt tcattactgt ggactgagac ttttatgaat 2820
aaagaaaatc agaatcattc ctattctctg aagtctgtct cttcatttaa tgtcatagag 2880
tttctttata agaattctcc aattgaggat atcaccact ccacattggg taccactaat 2940
gtcacctggg gcattcagcc agcgcctatg cctgtgcctg tgtgggtgat cattttagca 3000
60 gttctagcag gattgttgct actggctggt ttggtatttg taatgtacag gatgggcttt 3060
tttaaacggg tccggccacc tcaagaagaa caagaaaggg agcagcttca acctcatgaa 3120
aatgggtgaag gaaactcaga aacttaa 3147

<210> 13
<211> 402
5 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> CaSm (cancer associated SM-like oncogene)
10 <310> AF000177

<400> 13
atgaactata tgcctggcac cgccagcctc atcgaggaca ttgacaaaaa gcacttgggtt 60
ctgcttcgag atggaaggac acttataggc tttttaagaa gcattgatca atttgcaaac 120
15 ttagtgctac atcagactgt ggagcgtatt catgtgggca aaaaatacgg tgatattcct 180
cgagggattt ttgtggtcag aggagaaaat gtggtcctac taggagaaat agacttggaa 240
aaggagagt acacaccct ccagcaagta tccattgaag aaattctaga agaacaagg 300
gtggaacagc agaccaagct ggaagcagag aagttgaaag tgcaggccct gaaggaccga 360
20 ggtctttcca ttcctcgagc agatactctt gatgagtact aa 402

<210> 14
<211> 1923
<212> DNA
25 <213> Homo sapiens

<300>
<302> c-myb
30 <310> NM005375

<400> 14
atggcccgaa gaccccgga cagcatatat agcagtgcag aggatgatga ggactttgag 60
atgtgtgacc atgactatga tgggctgctt cccaagtctg gaaagcgtca cttggggaaa 120
acaaggtgga cccgggaaga ggatgaaaaa ctgaagaagc tgggtggaaca gaattggaaca 180
35 gatgactgga aagttattgc caattatctc ccgaatcgaa cagatgtgca gtgccagcac 240
cgatggcaga aagtactaaa ccctgagctc atcaagggtc cttggaccaa agaagaagat 300
cagagagtga tagagcttgc acagaaatac ggtccgaaac gttgggtctgt tattgccaa 360
cacttaaagg ggagaattgg aaaacaatgt agggagaggt ggcataacca cttgaatcca 420
40 gaagttaaga aaacctcctg gacagaagag gaagacagaa ttatttacca ggcacacaag 480
agactgggga acagatgggc agaaatcgca aagctactgc ctggacgaac tgataatgct 540
atcaagaacc actggaattc tacaatgcgt cggaagggtc aacaggaagg ttatctgcag 600
gagtcttcaa aagccagcca gccagcagtg gccacaagct tccagaagaa cagtcatttg 660
atgggttttg ctcaggctcc gcctacagct caactccctg cactggcca gccactgtt 720
aacaacgact attcctatta ccacatttct gaagcacaaa atgtctccag tcatgttcca 780
45 taccctgtag cgttacatgt aaatatagtc aatgtccctc agccagctgc cgcagccatt 840
cagagacact ataattgatga agaccctgag aaggaaaagc gaataaagga attagaattg 900
ctcctaattg caaccgagaa tgagctaaaa ggacagcagg tgctaccaac acagaaccac 960
acatgcagct accccgggtg gcacagcacc accattgccc accacaccag acctcatgga 1020
gacagtgcac ctgtttcctg tttgggagaa caccactcca ctccatctct gccagcggat 1080
50 cctggctccc tacttgaaga aagcgctctg ccagcaaggt gcatgatcgt ccaccagggc 1140
accattcttg ataattgttaa gaacctctta gaatttgcag aaacactcca atttatagat 1200
tctttcttaa acacttccag taacctgaa aactcagact tggaaatgcc ttctttaact 1260
tccaccccc ccatgtgtca caaattgact gttacaacac catttcatag agaccagact 1320
gtgaaaactc aaaaggaaaa tactgttttt agaaccocag ctatcaaaag gtcaatctta 1380
55 gaaagctctc caagaactcc tacaccatc aaacatgcac ttgcagctca agaaattaaa 1440
tacgtgcccc tgaagatgct acctcagaca ccctctcatc tagtagaaga tctgcaggat 1500
gtgatcaaac aggaatctga tgaatctgga tttgttgcgt agtttcaaga aaatggacca 1560
cccttactga agaaaatcaa acaagaggtg gaattctcaa ctgataaatc aggaaacttc 1620
ttctgtcac accactggga aggggacagt ctgaataccc aactgttcac gcagacctcg 1680
60 cctgtgcgag atgcaccgaa tattcttaca agtccggtt taatggcacc agcatcagaa 1740
gatgaagaca atgttctcaa agcatttaca gtacctaaaa acagggtccct ggcgagcccc 1800
ttgcagcctt gtagcagtag ctgggaacct gcattcctgt gaaagatgga ggagcagatg 1860

```

acatctttcca gtcaagctcg taaatacgtg aatgcattct cagcccgagc gctgggtcatg 1920
tga 1923

5  <210> 15
   <211> 544
   <212> DNA
   <213> Homo sapiens

10 <300>
   <302> c-myc
   <310> J00120

15 <400> 15
   gacccccgag ctgtgctgct cgcggccgcc accgccgggc cccggccgctc cctgggtccc 60
   ctccctgcctc gagaaggcca gggcttctca gaggcttggc gggaaaaaga acggagggag 120
   ggatcgcgctc gaggataaaa gccgggttttc ggggctttat ctaactcgct gtagtaattc 180
   cagcgagaggc cagagggagc gagcgggcgg cgggctaggg tggaagagcc gggcgagcag 240
   agctgcgctg cgggcgtcct gggaaggag atccggagcg aatagggggc ttcgcctctg 300
20  gcccagccct cccgctgac cccagccag cgggtccgaa cccttgccgc atccacgaaa 360
   ctttgcccat agcagcgggc gggcactttg cactggaact tacaacacc gagcaaggac 420
   gcgactctcc cgacgcgggg aggtattct gcccatttgg ggacacttcc ccgccgctgc 480
   caggaccgcg ttctctgaaa ggctctcctt gcagctgctt agacgctgga tttttttcgg 540
   gtag 544

25 <210> 16
   <211> 618
   <212> DNA
   <213> Homo sapiens

30 <300>
   <302> ephrin-A1
   <310> NM004428

35 <400> 16
   atggagttcc tctgggcccc tctcttgggt ctgtgctgca gtctggccgc tgctgatcgc 60
   cacaccgtct tctggaacag ttcaaattcc aagttccgga atgaggacta caccatacat 120
   gtgcagctga atgactacgt ggacatcatc tgtccgcact atgaagatca ctctgtggca 180
40  gacgttgcca tggagcagta catactgtac ctggtggagc atgaggagta ccagctgtgc 240
   cagcccccag ccaaggacca agtccgctgg cagtgcgaacc ggcccagtc caagcatggc 300
   ccggagaagc tgtctgagaa gttccagcgc ttcacacctt tcaccctggg caaggagtgc 360
   aaagaaggac acagctacta ctacatctcc aaacccatcc accagcatga agaccgctgc 420
   ttgaggttga aggtgactgt cagtggcaaa atcactcaca gtcctcaggc ccatgtcaat 480
45  ccacaggaga agagacttgc agcagatgac ccagaggtgc gggttctaca tagcatcggt 540
   cacagtgtgc ccccacgctt cttcccactt gcctggactg tgctgctcct tccactttctg 600
   ctgctgcaaa ccccgtga 618

50 <210> 17
   <211> 642
   <212> DNA
   <213> Homo sapiens

55 <400> 17
   atggcgcccc cgcagcgccc gctgctcccc ctgctgctcc tgctgttacc gctgccgcgc 60
   ccgccccttc cgcgcgccga ggacgcgcgc cgcgcgaact cggaccgcta cgccgtctac 120
   tggaaaccgca gcaaccccag gttccacgca ggcgcggggg acgacggcgg gggctacacg 180
   gtggaggtga gcatcaatga ctacctggac atctactgcc cgcaactatg ggcgcgctg 240
60  ccgccggccc agcgcatgga gcactacgtg ctgtacatgg tcaacggcga gggccacgcc 300
   tcctgcgacc accgccagcg cggcttcaag cgtgggagt gcaaccggcc cgcggcgccc 360
   gggggggcgc tcaagttctc ggagaagttc cagctcttca cgcccttctc cctgggcttc 420

```

gagttccggc cgggccacga gtattactac atctctgcc a cgcctcccaa tgctgtggac 480
cggccctgcc tgcgactgaa ggtgtacgtg cggccgacca acgagaccct gtacgaggct 540
cctgagccca tcttcaccag caataactcg tgtagcagcc cgggaggctg ccgcctcttc 600
ctcagcacca tccccgtgct ctggaccctc ctgggttcct ag 642

5

<210> 18
<211> 717
<212> DNA
10 <213> Homo sapiens

<300>
<302> ephrin-A3
<310> XM001787

15

<400> 18
atggcgggcg ctccgctgct gctgctgctg ctgctcgtgc cgtgcgctg gctgccgctg 60
ctggcccaag ggcccgagg ggcgtggga aaccggcatg cgggtgactg gaacagctcc 120
aaccagcacc tgcggcgaga gggctacacc gtgcagggtga acgtgaacga ctatctggat 180
20 atttactgcc cgcactacaa cagctcgggg gtggggcccg gggcgggacc gggggccgga 240
ggcggggagc agcagtagct gctgtacatg gtgagccgca acggctaccg cacctgcaac 300
gccagccagg gcttcaagcg ctgggagtg aaccggccgc acgccccgca cagccccatc 360
aagttctcgg agaagttcca gcgtacagc gccttctctc tgggctacga gtcccacgcc 420
ggccacgagt actactacat ctccacgccc actcacaacc tgcactggaa gtgtctgagg 480
25 atgaagggtg tegtctgctg cgctccaca tgcactccg gggagaagcc ggtccccact 540
ctccccagc tcacatggg ccccaatatg aagatcaacg tgctggaaga ctttgaggga 600
gagaaccctc aggtgcccc a gcttgagaag agcatcagcg ggaccagccc caaacgggaa 660
cacctgcccc tggccgtggg catcgccctc ttcctcatga cgttcttggc ctccctag 717

30

<210> 19
<211> 606
<212> DNA
<213> Homo sapiens

35

<300>
<302> ephrin-A3
<310> XM001784

40

<400> 19
atgcgggctg tgcccctgct gcgactgtc ctctgggccc cgttcctcgg ctccccctctg 60
cgcggggggt ccagcctccg ccacgtagtc tactggaact ccagtaacc caggttgctt 120
cgaggagacg ccgtggtgga gctgggctc aacgattacc tagacattgt ctgccccac 180
tacgaaggcc cagggccccc tgagggccc gagacgtttg ctttgtacat ggtggactgg 240
45 ccaggctatg agtcctgcca ggcagagggc ccccgggcct acaagcgctg ggtgtgctcc 300
ctgccctttg gccatgttca attctcagag aagattcagc gcttcacacc cttctccctc 360
ggctttgagt tcttacctgg agagacttac tactacatct cggtgccac tccagagagt 420
tctggccagt gcttgaggct ccagggtgtc gtctgctgca aggagaggaa gtctgagtca 480
gcccacctg ttgggagccc tggagagagt ggcacatcag ggtggcgagg gggggacact 540
50 cccagccccc tctgtctctt gctattactg ctgcttctga ttcttctgt tctgcgaatt 600
ctgtga 606

55

<210> 20
<211> 687
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> ephrin-A5
60 <310> NM001962

<400> 20
 atgttgcacg tggagatggt gacgctgggtg tttctgggtgc tctggatgtg tgtgttcagc 60
 caggaccggt gctccaaggc cgtcgccgac cgctacgctg tctactggaa cagcagcaac 120
 5 cccagattcc agaggggtga ctaccatatt gatgtctgta tcaatgacta cctggatggt 180
 ttctgcccct actatgagga ctccgtccca gaagataaga ctgagcgcta tgtcctctac 240
 atgggtgaact ttgatggcta cagtgcctgc gaccacactt ccaaaggggt caagagatgg 300
 gaatgtaacc ggccctactc tccaaatgga ccgctgaagt tctctgaaaa attccagctc 360
 ttcactccct tttctctagg atttgaattc aggccaggcc gagaatattt ctacatctcc 420
 tctgcaatcc cagataatgg aagaagggtcc tgtctaaagc tcaaagtctt tgtgagacca 480
 10 acaaatagct gtatgaaaac tatagggtgt catgatcgtg ttttcgatgt taacgacaaa 540
 gtagaaaatt cattagaacc agcagatgac accgtacatg agtcagccga gccatcccg 600
 ggcgagaacg cggcacaaac accaaggata ccagccgccc ttttggcaat cctactgttc 660
 ctcttggcga tgcttttgac attatag 687

15
 <210> 21
 <211> 2955
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20
 <400> 21
 atggccctgg attatctact actgctcttc ctggcatccg cagtggctgc gatggaagaa 60
 acgttaaatg acaccagaac ggctactgca gagctgggct ggacggccaa tcctgcgtcc 120
 25 ggggtgggaag aagtcagtggt ctacgatgaa aaactgaaca ccatccgcac ctaccagggtg 180
 tgcaatgtct tcgagcccaa ccagaacaat ttggtgctca ccacttcat caaccggcgg 240
 ggggcccatc gcatctacac agagatgcgc ttcactgtga gagactgcag cagcctccct 300
 aatgtcccag gatcctgcaa ggagaccttc aacttgattt actatgagac tgactctgtc 360
 attgccacca agaagtcagc cttctgggtc gagggccccc acctcaaagt agacaccatt 420
 gctgcagatg agagcttttc ccagggtggac tttgggggaa ggctgatgaa ggtaaacaca 480
 30 gaagtcagga gctttgggccc tcttactcgg aatgggtttt acctcgcttt tcaggattat 540
 ggagcctgta tgtctcttct ttctgtcogt gtcttcttca aaaagtgtcc cagcatgtgtg 600
 caaaattttg cagtgtttcc agagactatg acaggggcag agagcacatc tctggtgatt 660
 gctcggggca catgcatccc caacgcagag gaagtggacg tgcccatcaa actctactgc 720
 aacgggggatg gggaatggat ggtgcctatt gggcgatgca cctgcaagcc tggctatgag 780
 35 cctgagaaca gcgtggcatg caaggcttgc cctgcaggga cattcaaggc cagccaggaa 840
 gctgaaggct gctcccactg cccctccaac agccgctccc ctgcagaggc gtctcccatc 900
 tgacacctgtc ggaccgggta ttaccgagcg gactttgacc ctccagaagt ggcattgcact 960
 agcgtcccat caggtccccc caatgtttatc tccatcgta atgagacgtc catcattctg 1020
 gagtggcacc ctccaaggga gacaggtggg cgggatgatg tgacctacaa catcatctgc 1080
 40 aaaaagtggc gggcagaccg ccgagctgtg tcccgtgtg acgacaatgt ggagtttgtg 1140
 ccagggcagc tgggcctgac ggagtgccgc gtctccatca gcagcctgtg ggcccaacac 1200
 cctacacctc ttgacatcca ggccatcaat ggagcttcca gcaagagtcc ctcccccca 1260
 cagcacgtct ctgtcaacat caccacaaac caagccgccc cctccaccgt tcccatcatg 1320
 caccaagtca gtgccactat gaggagcatc acctgtcat ggccacagcc ggagcagccc 1380
 45 aatggcatca tcctggacta tgagatccgg tactatgaga aggaacacaa tgagttcaac 1440
 tcctcccatg ccaggagtca gaccaacaca gcaaggattg atgggctgcg gcctggcatg 1500
 gtatatgtgg tacaggtgcg tgcccgcact gttgctggct acggcaagtt cagtggcaag 1560
 atgtgcttcc agactctgac tgacgatgat tacaagtcag agctgaggga gcagctgccc 1620
 ctgattgtgt gctcggcagc ggccgggggtc gtgttcgttg tgccttgggt ggccatctct 1680
 50 atcgtctgta gcaggaaacg ggcttatagg aaagaggctg tgtacagcga taagctccag 1740
 cattacagca caggccgagg ctcccagggt atgaagatct acattgaccc cttcacttat 1800
 gaggatccca acgaagctgt ccgggagttt gccaaaggaga ttgatgtatc ttttgtgaaa 1860
 attgaagagg tcatcgagagc aggggagttt ggagaagtgt acaagggggcg tttgaaactg 1920
 ccaggcaaga gggaaatcta cgtggccatc aagaccctga aggcagggtg ctcgagagaag 1980
 55 cagcgtcggg actttctgag tgaggcgagc atcatgggccc agttcgacca tcctaaccac 2040
 cattcgctgg aggtgtgggt caccaagagt cggcctgtca tgatcatcac agagttcatg 2100
 gagaatgggt cattggattc tttcctcagg caaaatgacg ggcagttcac cgtgatccag 2160
 cttgtgggta tgctcagggg catcgctgct ggcatgaagt acctggctga gatgaattat 2220
 gtgcatcggg acctggctgc taggaacatt ctggtaacaa gtaacctggg gtgcaagggt 2280
 60 tccgactttg gectctccc ctacctccag gatgacacct cagatcccac ctacaccagc 2340
 tccttgggag ggaagatccc tgtgagatgg acagctccag aggccatcgc ctaccgcaag 2400
 ttcacttcag ccagcgacgt ttggagctat gggatcgtca tgtgggaagt catgtcattt 2460

5 ggagagagac cctattggga tatgtccaac caagatgtca tcaatgccat cgagcaggac 2520
 taccggctgc cccacccat ggactgtcca gctgctctac accagctcat gctggactgt 2580
 tggcagaagg accggaacag ccggcccg tttgcgga ttgtcaacac cctagataag 2640
 atgatccgga accggcaag tctcaagact gtggcaacca tcaccgccgt gccttcccag 2700
 cccctgctcg accgctccat ccagacttc acggccttta ccaccgtgga tgactggctc 2760
 agcgccatca aaatgggtcca gtacagggac agcttccctca ctgctggctt cacctccctc 2820
 cagctgggtca cccagatgac atcagaagac ctctgagaa taggcatacac cttggcaggc 2880
 catcagaaga agatcctgaa cagcattcat tctatgaggg tccagataag tcagtcacca 2940
 acggcaatgg catga 2955
 10
 <210> 22
 <211> 3168
 <212> DNA
 15 <213> Homo sapiens
 <400> 22
 atggctctgc ggaggctggg ggccgcgctg ctgctgctgc cgtgctcgc cgccgtggaa 60
 gaaacgctaa tggactccac tacagcgact gctgagctgg gctggatggg gcatcctcca 120
 20 tcagggtggg aagaggtgag tggctacgat gagaacatga acacgatccg cacgtaccag 180
 gtgtgcaacg tgtttgagtc aagccagaac aactggctac ggaccaagtt tatccggcgc 240
 cgtggcgccc accgcatcca cgtggagatg aagttttcgg tgcgtgactg cagcagcatc 300
 cccagcgtgc ctggctcctg caaggagacc ttcaacctct attactatga ggctgacttt 360
 gactcggcca ccaagacctt ccccaactgg atggagaatc catgggtgaa ggtggatacc 420
 25 attgcagccg acgagagctt ctcccagggtg gacctgggtg gccgcgtcat gaaaatcaac 480
 accgaggtgc ggagcttcgg acctgtgtcc cgcagcggct tctacctggc cttccaggac 540
 tatggcggct gcatgtccct catcgccgtg cgtgtcttct accgcaagtg ccccgcatac 600
 atccagaatg gcgcatctt ccaggaaacc ctgtcggggg ctgagagcac atcgtgtgtg 660
 gctgcccggg gcagctgcat cgccaatgcg gaagaggtgg atgtacccat caagctctac 720
 30 tgtaacgggg acggcgagtg gctggtgccc atcgggcgct gcatgtgcaa agcaggcttc 780
 gagggcgttg agaatggcac cgtctgccga ggttgtccat ctgggacttt caaggccaac 840
 caaggggatg aggcctgtac ccactgtccc atcaacagcc ggaccacttc tgaaggggccc 900
 accaactgtg tctgccgcaa tggctactac agagcagacc tggacccccct ggacatgccc 960
 tgcacaacca tccccctcgc gcccaggct gtgatttcca gtgtcaatga gacctccctc 1020
 35 atgctggagt ggacccctcc ccgcgactcc ggaggccgag aggacctcgt ctacaacatc 1080
 atctgcaaga gctgtggctc gggccggggg gcctgcaccc gctgcgggga caatgtacag 1140
 tacgcaccac gccagctagg cctgaccgag ccacgcattt acatcagtga cctgtggcc 1200
 cacaccagtg acaccttcga gatccaggct gtgaacggcg ttactgacca gagccccctc 1260
 tcgcctcagt tcgcctctgt gaacatcacc accaaccagg cagctccatc ggcagtgtcc 1320
 40 atcatgcatc aggtgagccg caccgtggac agcattaccc tgtcgtggtc ccagccagac 1380
 cagcccaatg gcgtgatcct ggactatgag ctgcagtact atgagaagga gctcagttag 1440
 tacaacgcca cagccataaa aagccccacc aagacgggtc ccgtgcaggg cctcaaagcc 1500
 ggcccatctc atgtcttcca ggtgcgggca cgcaccgtgg caggctacgg gcgctacagc 1560
 45 ggcaagatgt acttccagac catgacagaa gccgagtacc agacaagcat ccaggagaag 1620
 ttgccactca tcatcggtc ctccggcgct ggctgggtct tcctcattgc tgtggttgtc 1680
 atcgccatcg tgtgtaacag acgggggttt gagcgtgctg actcggagta cacggacaag 1740
 ctgcaacact acaccagtgg ccacatgacc ccaggcatga agatctacat cgatcctttc 1800
 acctacgagg accccaacga ggcagtgcgg gagtttgcca aggaaattga catctcctgt 1860
 gtcaaaattg agcaggtgat cggagcaggg gagtttggcg aggtctgcag tggccacctg 1920
 50 aagctgccag gcaagagaga gatctttgtg gccatcaaga cgctcaagtc gggctacacg 1980
 gagaagcagc gccgggactt cctgagcgaa gcctccatca tgggcccagtt cgaccatccc 2040
 aacgtcatcc acctggaggg tgcgtgacc agagcacac ctgtgatgat catcacggag 2100
 ttcatggaga atggctccct ggactccctt ctccggcaaa acgatgggca gttcacagtc 2160
 atccagctgg tgggcatgct tcggggcatc gcagctggca tgaagtacct ggcagacatg 2220
 55 aactatgttc acctgacact ggctgcccgc aacatcctcg tcaacagcaa cctggtctgc 2280
 aaggtgtcgg actttgggct ctacagcttt cttaggagc atacctcaga cccacctac 2340
 accagtgcgc tgggggaaa gatcccatc cgtggagac ccccggaagc catccagtac 2400
 cggaagttca cctcgccag tgatgtgtgg agctacggca ttgtcatgtg ggaggtgatg 2460
 tcctatgggg agcggcccta ctgggacatg accaaccagg atgtaataa tgccattgag 2520
 60 caggactatc ggctgcccac gcccatggac tgcccagagc ccctgcacca actcatgctg 2580
 gactgttggc agaaggaccg caaccaccgg cccaagttcg gccaaattgt caacacgcta 2640
 gacaagatga tccgcaatcc caacagcctc aaagccatgg cgccccctc ctctggcatc 2700

	aacctgccgc	tgctggaccg	cacgatcccc	gactacacca	gctttaaacac	ggtggacgag	2760
	tggctggagg	ccatcaagat	ggggcagtac	aaggagagct	tcgccaatgc	cggcttcacc	2820
	tcctttgacg	tcgtgtctca	gatgatgatg	gaggacattc	tccgggttgg	ggtcactttg	2880
	gctggccacc	agaaaaaat	cctgaacagt	atccaggtga	tgccggcgca	gatgaaccag	2940
5	attcagtctg	tggagggccca	gccactcgcc	aggaggccac	ggggcacggg	aagaaccaag	3000
	cggtgccagc	cacgagacgt	caccaagaaa	acatgcaact	caaacgacgg	aaaaaaaaag	3060
	ggaatgggaa	aaaagaaaac	agatcctggg	agggggcggg	aaatacaagg	aatatttttt	3120
	aaagaggatt	ctcataagga	aagcaatgac	tgttcttgcg	ggggataa		3168
10	<210> 23						
	<211> 2997						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<400> 23						
	atggccagag	cccgcccgcc	gccgcccgcg	tcgcccgcgc	cggggcttct	gccgctgtct	60
	cctccgctgc	tgctgctgcc	gctgctgctg	ctgcccgcgc	gctgccgggc	gctggaagag	120
	accctcatgg	acacaaaatg	ggtaacatct	gagttggcgt	ggacatctca	tccagaaagt	180
20	gggtgggaag	aggtgagtg	ctacgatgag	gccatgaatc	ccatccgcac	ataccaggtg	240
	tgtaatgtgc	gcgagtcaag	ccagaacaac	tggtctcgca	cgggggtcat	ctggcggcgg	300
	gatgtgcagc	gggtctacgt	ggagctcaag	ttcactgtgc	gtgactgcaa	cagcatcccc	360
	aacatccccg	gctcctgcaa	ggagaccttc	aacctcttct	actacgaggc	tgacagcgat	420
	gtggcctcag	cctcctcccc	cttctggatg	gagaacctct	acgtgaaagt	ggacaccatt	480
25	gcacccgatg	agagcttctc	gcccgtggat	gcccggcgtg	tcaacaccaa	ggtgcgagc	540
	tttgggccac	tttccaaggc	tggtctctac	ctggccttcc	aggaccaggg	cgctgcatg	600
	tcgctcatct	ccgtgcgcgc	cttctacaag	aagtgtgcat	ccaccaccgc	aggcttcgca	660
	ctcttccccg	agacctcac	tggggaggag	cccacctcgc	tggtcattgc	tcctggcacc	720
	tgcattcccta	acgccgtgga	ggtgtcggtg	ccactcaagc	tctactgcaa	cggcgatggg	780
30	gagtgatggg	tgccgtgggg	tgccgtgcacc	tgtgccaccg	gccatgagcc	agctgccaag	840
	gagteccagt	gccgcccctg	tccccctggg	agctacaagg	cgaagcaggg	agagggggcc	900
	tgccctcccat	gtccccccaa	cagccgtacc	acctccccag	cgcgcagcat	ctgcacctgc	960
	cacaataact	tctaccgtgc	agactcggac	tctgcggaca	gtgcctgtac	caccgtgcca	1020
	tctccacccc	gaggtgtgat	ctccaatgtg	aatgaaacct	cactgatcct	cgagtggagt	1080
35	gagccccggg	acctgggtgt	cggggatgac	ctcctgtaca	atgtcatctg	caagaagtgc	1140
	catggggctg	gaggggcctc	agcctgctca	cgctgtgatg	acaacgtgga	gtttgtgcct	1200
	cggcagctgg	gcctgtcgga	gcccccgggc	cacaccagcc	atctgctggc	ccacacgcgc	1260
	tacacctttg	aggtgcaggc	ggtcaacggg	gtctcgggca	agagccctct	gccgcctcgt	1320
	tatgcggccg	tgaatatcac	cacaaaccag	gtgccccgt	ctgaagtggc	cacactacgc	1380
40	ctgcacagca	gctcaggcag	cagcctcacc	ctatcctggg	cacccccaga	gcggcccaac	1440
	ggagtcatcc	tggaactacga	gatgaagtac	tttgagaaga	gcgagggcat	cgctccacac	1500
	gtgaccagcc	agatgaactc	cgtgcagctg	gcggggcttc	ggcctgacgc	ccgctatgtg	1560
	gtccagggtc	gtgcccgcac	agtagctggc	tatgggcagt	acagccgccc	tgccgagttt	1620
	gagaccacaa	gtgagagagg	ctctggggcc	cagcagctcc	aggagcagct	tccccctcatc	1680
45	gtgggctccg	ctacagctgg	gcttgtcttc	gtggtggctg	tcgtggtcat	cgctatcgct	1740
	tgccctcagga	agcagcgaca	cggctctgat	tcggagtaca	cggagaagct	gcagcagtac	1800
	attgctcctg	gaatgaagg	ttatatggac	ccttttacct	acgaggaccc	taatgaggct	1860
	gttcgggagt	ttgccaagga	gatcgacgtg	tcctgcgtca	agatcgagga	ggtgatcgga	1920
	gctggggaat	ttggggaagt	gtgccgtggt	cgactgaaac	agcctggccg	ccgagagggtg	1980
50	tttgtggcca	tcaagacgct	gaaggtgggc	tacaccgaga	ggcagcggcg	ggacttccta	2040
	agcaggccct	ccatcatggg	tcagtttgat	cacccaata	taatccggct	cgagggcgctg	2100
	gtcaccaaaa	gtcggccagt	tatgatcttc	actgagttca	tggaaaactg	cgccctggac	2160
	tccttcctcc	ggctcaacga	tgggcagttc	acggtcatcc	agctgggtggg	catgttgccg	2220
	ggcattgctg	ccggcatgaa	gtacctgtcc	gagatgaact	atgtgcaccg	cgacctgggt	2280
55	gctcgcaaca	tccttgtcaa	cagcaacctg	gtctgcaaag	tctcagactt	tggcctctcc	2340
	cgcttcctgg	aggatgacct	ctccgatcct	acctacacca	gttccttggg	cgggaagatc	2400
	ccctcccgct	ggactgcccc	agaggccata	gcctatcgga	agttcacttc	tgctagtgtg	2460
	gtctggagct	acggaattgt	catgtgggag	gtcatgagct	atggagagcg	accctactgg	2520
	gacatgagca	accaggatgt	catcaatgcc	gtggagcagg	attaccgggt	gccaccaccc	2580
60	atggactgtc	ccacagcact	gcaccagctc	atgctggact	gctgggtgcg	ggaccggaac	2640
	ctcaggccca	aattctccca	gattgtcaat	acctgggaca	agctcatccg	caatgctgcc	2700
	agcctcaagg	tcattgcccag	cgctcagtct	ggcatgtcac	agccccctct	ggaccgcacg	2760

gtcccagatt acacaacctt caccagcgtt ggtgattggc tggatgccat caagatgggg 2820
cggtacaagg agagcttcgt cagtgcgggg tttgcatctt ttgacctggt ggcccagatg 2880
acggcagaag acctgctccg tattgggggtc accctggccg gccaccagaa gaagatcctg 2940
agcagtatcc aggacatgcg gctgcagatg aaccagacgc tgcctgtgca ggtctga 2997

5

<210> 24
<211> 2964
<212> DNA
10 <213> Homo sapiens

<400> 24
atggagctcc ggggtgctgct ctgctgggct tegtgggccc cagctttgga agagaccctg 60
ctgaacacaa aattggaaac tgctgatctg aagtgggtga cattccctca ggtggacggg 120
15 cagtgggagg aactgagcgg cctggatgag gaacagcaca gcgtgcgcac ctacgaagtg 180
tgtgaagtgc agcgtgcccc gggccaggcc cactggcttc gcacagggtg ggtcccacgg 240
cggggcgccc tccacgtgta cggcacgctg cgcttcacca tgctcgagtg cctgtccctg 300
cctcgggctg ggcgctcctg caaggagacc ttcaccgtct tctactatga gagcgatgcg 360
gacacggcca cggccctcac gccagcctgg atggagaacc cctacatcaa ggtggacacg 420
20 gtggccgccc agcatctcac ccggaagcgc cctggggccc aggcaccagg gaaggatgaat 480
gtcaagacgc tgcgtctggg accgctcagc aaggctggct tctacctggc cttccaggac 540
cagggctgccc gcatggccct gctatccctg cactcttctt acaaaaagtg cgcccagctg 600
actgtgaacc tgactcgatt cccggagact gtgcctcggg agctgggtgt gcccgctggc 660
ggtagctgcg tgggtggatgc cgtccccgcc cctggcccca gccccagcct ctactgcccgt 720
25 gaggatggcc agtggggccga acagccgggtc acgggctgca gctgtgctcc ggggttcgag 780
gcagctgagg ggaacaccaa gtgcccagcc atgcccagcc aatagccact ctaacacccat tggatctgcc 900
ggagaagggt cctgcccagcc atgcccagcc atgcccagcc aacccccggg tgcaccctgc 960
gtctgccagt gccgcgtcgg ggacttccgg gcacgcacag acccccgggg ctccctgcac 1020
accacccctc cttcggtccc gccgagcgtg gtttcccgcc tgaacggctc ctccctgcac 1080
30 ctggaatgga gtgccccctt ggagtctggt gcccgagagg acctcaccta cgccctccgc 1140
tgccgggagt gccgaccggg aggtctctgt ggcctctgcg ggggagacct gacttttgac 1200
cccggccccc gggaacctgg gtgagcctgg gtggtggttc gagggctacg tccggacttc 1260
acctatacct ttgaggtcac tgcattgaac ggggtatcct ccttagccac gggggccgct 1320
ccatttgagc ctgtcaatgt caccactgac cgagagggtac ctctgcagt gtctgacatc 1380
35 cgggtgacgc ggtcctcacc cagcagcttg agcctggcct gggctgttcc ccgggcaccc 1440
agtggggcgt ggctggacta cgaggtcaaa taccatgaga agggcgccga ggttcccagc 1500
agcgtgcggt tcctgaagac gtcagaaaaa cgggcagagc tgcgggggct gaagcgggga 1560
gccagctacc tgggtgcagg acgggcgcgc tctgaggccc gctacggggc cttcgggcag 1620
40 gaacatcaca gccagaccca actggtatgag agcgagggtt ggcgggagca gctggccctg 1680
attgcgggca cggcagtcgt ggggtgtggtc ctggtcctgg tggctattgt ggtcgcagt 1740
ctctgcctca ggaagcagag caatgggtag gaagcagaat attcggacaa acacgcagac 1800
tatctcatcg gacatggtac taaggcttac atcgacccct tcaactatga agacccta 1860
gaggctgtga gggaatttgc aaaagagatc gatgtctcct acgtcaagat tgaagagggt 1920
attggtgtag gtgagtttgg cgaggtgtgc cggggcgccc tcaaggcccc aggggaaga 1980
45 gagagctgtg tggcaatcaa gacctgaag ggtggctaca cggagcggca gcggcgtgag 2040
tttctgagcg aggcctccat catgggccag ttcgagcacc ccaatatcat ccgcctggag 2100
ggcgtgggtc ccaacagcat gcccgctcat attctcacag agttcatgga gaacggcgcc 2160
ctggactcct tctgcggct aaacgacgga cagttcacag tcatccagct cgtgggcatg 2220
ctgcggggca tgcctcggg catgcggtac cttgccgaga tgagctacgt ccaccgagac 2280
50 ctggctgctc gcaacatcct agtcaacagc aacctcgtct gcaaagtgtc tgactttggc 2340
ctttcccgat tcttgaggag gaactcttcc gatccacact acacgagctc cctgggagga 2400
aagattccca tccgatggac tgccccggag gccattgcct tccggaagtt cacttccgcc 2460
agtgatgcct ggagttacgg gattgtgatg tgggaggtga tgtcatttgg ggagaggccc 2520
tactgggaca tgagcaatca ggacgtgac aatgccattg aacaggacta ccggctgccc 2580
55 ccgccccag actgtccac ctccctccac cagctcatgc tggactgttg gcagaagac 2640
cggaatgccc ggccccgctt cccagcggg aatggcgggg cctcacaccc tctcctggac 2700
cccgccagcc tcaaaatcgt ggccccggag atgttttggc tctgtgggag agtggcttcg ggccatcaaa 2760
cagcggcagc ctactactc agcttttggc tctgtgggag agtggcttcg ggccatcaaa 2820
atgggaagat acgaagccc tttcgcagcc gctggctttg gctccttcga gctggctcagc 2880
60 cagatctctg ctgaggacct gctccgaatc ggagtcactc tggcgggaca ccagaagaaa 2940
atcttggcca gtgtccagca catgaagtcc caggccaagc cgggaacccc ggggtgggaca 2964
ggaggaccgg ccccgagta ctga

<210> 25
<211> 1041
5 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
10 <302> ephrin-B1
<310> NM004429

<400> 25
atggctcggc ctgggcagcg ttggctcggc aagtggcttg tggcgatggg cgtgtgggcg 60
ctgtgccggc tcgccacacc gctggccaag aacctggagc ccgtatcctg gagctccctc 120
15 aaccccaagt tcctgagtgg gaagggttg gtgatctatc cgaaaattgg agacaagctg 180
gacatcatct gcccccagc agaagcaggg cggccctatg agtactacaa gctgtacctg 240
gtgcggcctg agcaggcagc tgctgttagc acagttctcg accccaacgt gttggtcacc 300
tgcaataggc cagagcagga aatacgcttt accatcaagt tccaggagtt cagccccaac 360
tacatggggc tggagttcaa gaagcaccat gattactaca ttacctcaac atccaatgga 420
20 agcctggagg ggctggaaaa ccgggagggc ggtgtgtgcc gcacacgcac catgaagatc 480
atcatgaagg ttgggcaaga tcccaatgct gtgacgcctg agcagctgac taccagcagg 540
cccagcaagg aggcagacaa cactgtcaag atggccacac agggccctgg tagtcggggc 600
tccctgggtg actctgatgg caagcatgag actgtgaacc aggaagagaa gagtggccca 660
ggtgcaagtg ggggcagcag cggggaccct gatggcttct tcaactcaa ggtggcattg 720
25 ttgcggctg tcggtgccgg ttgcgtcact ttctgtctca tcatcatctt cctgacggtc 780
ctactactga agctacgcaa gcggcaccgc aagcacacac agcagcgggc gggtgccctc 840
tcgctcagta ccctggccag tcccaagggg ggcagtggca cagcgggcac cgagccagc 900
gacatcatca ttcccttacg gactacagag aacaactact gccccacta tgagaagggtg 960
agtggggact acgggcaccc tgtctacatc gtccaagaga tgccgcccc a gacccggcg 1020
30 aacatctact acaaggctctg a 1041

<210> 26
35 <211> 1002
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>

40 <400> 26
atggctgtga gaagggactc cgtgtggaag tactgtctggg gtgttttgat ggttttatgc 60
agaactgcga ttcccaaact gatagtttta gagcctatct attggaattc ctcgaaactcc 120
aaatttctac ctggacaagg actggtacta taccacacaga taggagacaa attggatatt 180
45 atttgcccc aagtggactc taaaactggt ggccagtatg aatattataa agtttatatg 240
gttgataaag accaagcaga cagatgcact attaagaagg aaaatacccc tctcctcaac 300
tgtgccaac cagaccaaga tatcaaattc accatcaagt ttcaagaatt cagccctaac 360
ctctggggtc tagaatttca gaagaacaaa gattattaca ttatatctac atcaaatggg 420
tctttggagg gcctggataa ccaggaggga ggggtgtgcc agacaagagc catgaagatc 480
ctcatgaaag ttggacaaga tgcaagttct gctggatcaa ccaggaataa agatccaaca 540
50 agacgtccag aactagaagc tgggtacaaat ggaagaagtt cgacaacaag tccctttgta 600
aaaccaaatc cagggtctag cacagacggc aacagcgccg gacattcggg gaacaacatc 660
ctcggttccg aagtggcctt atttgcaggg attgcttcag gatgcatcat cttcatcgtc 720
atcatcatca cgctggtggt cctcttctgt aagtaccgga ggagacacag gaagcactcg 780
ccgcagcaca cgaccacgct gtcgctcagc acactggcca caccgaagcg cagcggcaac 840
55 aacaacggct cagagcccag tgacattatc atcccgctaa ggactgcccga cagcgtcttc 900
tgccctcact acgagaaggc cagcggcgac tacgggcacc cgggtgtacat cgtccaggag 960
atgccccgc agagcccggc gaacatttac tacaaggctc ga 1002

60 <210> 27
<211> 1023
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 27

```

5 atgggggcccc ccattcttgg gccggggggc gtgcgagtcg gggccctgct gctgctgggg 60
  gttttggggc tgggtgtctgg gctcagcctg gagcctgtct actggaactc ggccaataag 120
  aggttccagg cagagggtgg ttatgtgctg taccctcaga tcggggaccg gctagacctg 180
  ctctgcccc gccggcgcc tcctggccct cactcctctc ctaattatga gttctacaag 240
  ctgtacctgg taggggggtgc tcagggccgg cgctgtgagg caccctctgc cccaaacctc 300
  cttctcactt gtgatcgccc agacctggat ctccgcttca ccatcaagtt ccaggagtat 360
10 agccctaata tctggggcca cgagttccgc tcgcaccacg attactacat cattgccaca 420
  tcggatggga cccgggaggg cctggagagc ctgcaggag gtgtgtgcct aaccagaggc 480
  atgaaggtgc ttctccgagt gggacaaaagt ccccgaggag gggctgtccc ccgaaaacct 540
  gtgtctgaaa tgcccatgga aagagaccga ggggcagccc acagcctgga gcctgggaag 600
  gagaacctgc caggtgacct caccagcaat gcaacctccc ggggtgctga agggccctctg 660
15 cccctccca gcatgcctgc agtggctggg gcagcagggg ggctggcgct gctcttgctg 720
  ggcgtggcag gggctggggg tgccatgtgt tggcggagac ggcgggcca gccttcggag 780
  agtcgccacc ctggtcctgg ctccctcggg aggggagggt ctctgggcct ggggggtgga 840
  ggtgggatgg gacctcggga ggctgagcct ggggagctag ggatagctct gcggggtggc 900
  ggggctgcag atccccctt ctgccccac tatgagaagg tgagtgggtga ctatgggcat 960
20 cctgtgtata tcgtgcagga tgggcccccc cagagccctc caaacatcta ctacaaggta 1020
  tga 1023

```

<210> 28

25 <211> 3399

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

30 <302> telomerase reverse transcriptase

<310> AF015950

<400> 28

```

35 atgccgcgcg ctccccgctg ccgagccgtg cgctccctgc tgcgcagcca ctaccgcgag 60
  gtgctgccgc tggccacgtt cgtgcggcgc ctggggcccc agggctggcg gctgggtgcag 120
  cgcggggacc cggcggtttt ccgcgcgctg gtggcccagt gcctgggtgtg cgtgccctgg 180
  gacgcacggc gcggccccgc cgccccctcc ttccgccagg tgtcctgcct gaaggagctg 240
  gtggcccgag tgctgcagag gctgtgcgag cgcggcgcga agaactgtct ggccctcggc 300
  ttgcgcgctg tggacggggc ccgcgggggc ccccccagag ccttcaccac cagcgtgcgc 360
40 agctacctgc ccaacacggg gaccgacgca ctgcggggga gcggggcgct ggggctgctg 420
  ctgcgcgcgc tgggcgacga cgtgctggtt cacctgctgg cagctgcgc gctctttgtg 480
  ctggtggctc ccagctgcgc ctaccagggt tgccggccgc cgctgtacca gctcggcgct 540
  gccactcagg cccggcccc gccacacgct agtggacccc gaaggcgtct gggatgcgaa 600
  cgggcctgga accatagcgt caggggaggc ggggtcccc tgggcctgcc agccccgggt 660
45 gcgaggaggc gcgggggcag tgccagccga agtctgccgt tgcccaagag gccaggcgt 720
  ggcgtgccc ctgagccgga gcggacgccc gtggggcagg ggtcctgggc ccaccgggc 780
  aggcgcgctg gaccgagtga ccgtggtttc tgtgtggtgt cacctgccag acccgccgaa 840
  gaagccacct ctttgagggt tgcgctctct ggacgcgc actcccacc atccgtgggc 900
  cgccagcacc acgcggggcc cccatccaca tcgcggccac cagctccctg ggacacgct 960
50 tgtccccgg tgtacgccga gaccaagcac ttccctact cctcaggcga caaggagcag 1020
  ctgcggccct ccttctact cagctctctg agggccagcc tgactggcg tcggaggctc 1080
  gtggagacca tctttctggg ttccaggccc tggatgccag ggactcccc cagggtgccc 1140
  cgctgcccc agcgtactg gcaaagtgcg cccctgtttc tggagctgct tgggaaccac 1200
  gcgcagtgcc cctacggggg gctcctcaag acgcactgcc cgctgcgagc tgcggtcacc 1260
55 ccagcagccg gtgtctgtgc ccgggagaag ccccagggtc ctgtggcggc ccccgaggag 1320
  gaggacacag acccccgtcg cctggtgcag ctgctccgcc agcacagcag cccctggcag 1380
  gtgtacggct tcgtgcgggc ctgcctgcgc cggctggtgc ccccaggcct ctggggctcc 1440
  aggcacaacg aacgcgcct cctcagggaac accaagaagt tcatctccct ggggaagcat 1500
  gccaaagctc cgctgcagga gctgacgtgg aagatgagcg tgcgggactg cgcttggtctg 1560
60 cgcaggagcc cagggggttg ctgtgttccg gccgcagagc accgtctgcg tgaggagatc 1620
  ctggccaagt tctgcactg ctgtagtgat gctgacgtcg tcgagctgct caggctcttc 1680
  ttttatgtca cggagaccac gtttcaaaag aacaggctct ttttctaccg gaagagtgtc 1740

```

5 tggagcaagt tgcaaagcat tggaatcaga cagcacttga agaggggtgca gctgcgggag 1800
ctgtcgggaag cagaggtcag gcagcatcgg gaagccaggc ccgccctgct gacgtccaga 1860
ctccgcttca tccccaagcc tgacgggctg cggccgattg tgaacatgga ctacgtcgtg 1920
ggagccagaa cgttccgcag agaaaagagg gccgagcgctc tcacctcgag ggtgaaggca 1980
10 ctgttcagcg tgetcaacta cgagcggggcg cggcgccccg gcctcctggg cgctctgtg 2040
ctggggcctgg acgatatcca cagggcctgg cgcaccttcg tgctgcgtgt gcggggccag 2100
gacccgcgcg ctgagctgta ctttgtcaag gtggatgtga cgggcgcgta cgacaccatc 2160
ccccaggaca ggctcacgga ggtcatcgcc agcatcatca aaccccagaa cacgtactgc 2220
gtgcgtcggg atgccgtggg ccagaaggcc gcccatgggc acgtccgcaa ggcttcaag 2280
15 agccacgtct ctaccttgac agacctccag ccgtacatgc gacagtctgt ggctcacctg 2340
caggagacca gcccgctgag ggatgccgtc gtcacgcagc agagctcctc cctgaatgag 2400
gccagcagtg gcctcttcga cgtcttccca cgttcatgt gccaccacgc cgtgcgcac 2460
aggggcaagt cctacgtcca gtgccagggg atcccgagg gctccatcct ctccacgctg 2520
ctctgcagcc tgtgctacgg cgacatggag aacaagctgt ttgcggggat tcggcgggac 2580
20 gggctgctcc tgcgtttggg ggatgatttc ttgttgggta caccctcacct caccacgcg 2640
aaaaccttcc tcaggaccct ggtccgaggt gtccctgagt atggctgcgt ggtgaacttg 2700
cggaagacag tgggtgaactt ccctgtagaa gacgaggccc tgggtggcac ggcttttgtt 2760
cagatgccgg cccacggcct attcccctgg tgcggcctgc tgctggatac ccggaccctg 2820
gaggtgcaga gcgactactc cagctatgcc cggacctcca tcagagccag tctcaccttc 2880
25 aaccgcggtc tcaaggctgg gaggaacatg cgtcgcaaac tctttggggg cttgcggctg 2940
aagtgtcaca gcctgtttct ggatttgag gtgaacagcc tccagacggg gtgcaccaac 3000
atctacaaga tcctcctgct gcaggcgtag aggtttcacg catgtgtgct gcagctccca 3060
tttcatcagc aagtttggaa gaaccccaca ttttctctgc gcgtcatctc tgacacggcc 3120
tcctctgct actccatcct gaaagccaag aacgcaggga tgtcgtctggg ggccaagggc 3180
30 gccgcgggcc ctctgccctc cgaggccgtg cagtggctgt gccaccaagc attcctgctc 3240
aagctgactg gacaccgtgt cacctacgtg ccactcctgg ggtcactcag gacagcccag 3300
acgcagctga gtcggaagct cccggggacg acgctgactg ccctggaggc cgcagccaac 3360
ccggcactgc cctcagactt caagaccatc ctggactga 3399

30
<210> 29
<211> 567
<212> DNA
<213> Homo sapiens

35
<300>
<302> K-ras
<310> M54968

40
<400> 29
atgactgaat ataaacttgt ggtagttgga gcttgtggcg taggcaagag tgccttgacg 60
atacagctaa ttcagaatca ttttgtggac gaatatgatc caacaataga ggattcctac 120
aggaagcaag tagtaattga tggagaaacc tgtctcttgg atattctcga cacagcagg 180
45 caagaggagt acagtgcatt gagggaccag tacatgagga ctggggaggg ctttctttgt 240
gtatttgcca taaataatac taaatcattt gaagatattc accattatag agaacaaatt 300
aaaagagtta aggactctga agatgtacct atggtcctag taggaaataa atgtgatttg 360
ccttctagaa cagtagacac aaaacaggct caggacttag caagaagtta tggaattcct 420
tttattgaaa catcagcaaa gacaagacag ggtgttgatg atgccttcta tacattagtt 480
cgagaaattc gaaaacataa agaaaagatg agcaaaagatg gtaaaaagaa gaaaaagaag 540
50 tcaaagacaa agtgtgtaat tatgtaa 567

<210> 30
<211> 3840
55 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> mdr-1
60 <310> AF016535

<400> 30

	atggatcttg	aaggggaccg	caatggagga	gcaaagaaga	agaacttttt	taaactgaac	60
	aataaaagt	aaaaagataa	gaaggaaaag	aaaccaactg	tcagtgtatt	ttcaatgttt	120
	cgctattcaa	attggcttga	caagttgtat	atgggtggg	gaactttggc	tgccatcatc	180
	catggggctg	gacttcctct	catgatgctg	gtggttggag	aaatgacaga	tatctttgca	240
5	aatgcaggaa	atrtagaaga	tctgatgtca	aacatcacta	atagaagtga	tatcaatgat	300
	acagggttct	tcattgaatct	ggaggaagac	atgaccaggt	atgcctatta	ttacagtggg	360
	atttgtgctg	gggtgctggg	tgctgcttac	attcaggttt	cattttgggtg	cctggcagct	420
	ggaagacaaa	tacacaaaat	tagaaaacag	ttttttcatg	ctataatgcg	acaggagata	480
	ggctgggttg	atgtgcacga	tggtggggag	cttaacaccc	gacttacaga	tgatgtctcc	540
10	aagattaatg	aaggaattgg	tgacaaaatt	ggaatgttct	ttcagtcaat	ggcaacattt	600
	ttcactgggt	ttatagtagg	atttacacgt	ggttggaagc	taacccttgt	gattttggcc	660
	atcagtctctg	ttcttggact	gtcagctgct	gtctgggcaa	agatactatc	ttcattttact	720
	gataaagaac	tcttagcgta	tgcaaaagct	ggagcagtag	ctgaagaggt	cttggcagca	780
	attagaactg	tgattgcatt	tggaggacaa	aagaaagaac	ttgaaaggta	caacaaaaat	840
15	ttagaagaag	ctaaaagaat	tgggataaag	aaagctatta	cagccaatat	ttctataggt	900
	gctgctttcc	tgctgatcta	tgcatcttat	gctctggcct	tctggtatgg	gaccaccttg	960
	gtcctctcag	gggaatatct	tattggacaa	gtactcactg	tattttctgt	attaattggg	1020
	gcttttagtg	ttggacaggc	atctccaagc	attgaagcat	ttgcaaatgc	aagaggagca	1080
	gcttatgaaa	tcttcaagat	aattgataat	aagccaagta	ttgacagcta	ttcgaagagt	1140
20	gggcacaaaac	cagataatat	taagggaaat	ttggaattca	gaaatgttca	cttcagttac	1200
	ccatctcgaa	aagaagttaa	gatcttgaag	ggcttgaacc	tgaagggtga	gagtgggcag	1260
	acggtggccc	tggttggaaa	cagtggtgtg	gggaagagca	caacagttca	gctgatgcag	1320
	aggctctatg	acccacacaga	gggatgggtc	agtgttgatg	gacaggatat	taggaccata	1380
	aatgtaaggt	ttctacggga	aatcattggt	gtggtgagtc	aggaacctgt	attgtttgcc	1440
25	accacgatag	ctgaaaacat	tcgctatggc	cgtgaaaatg	tcaccatgga	tgagattgag	1500
	aaagctgtca	aggaagccaa	tgccctatgac	tttatcatga	aactgcctca	taaatttgac	1560
	acccctggtg	gagagagagg	ggcccagttg	agtgggtggc	agaagcagag	gatcgccatt	1620
	gcacgtgccc	tggttcgcaa	ccccaaagtc	ctcctgctgg	atgaggccac	gtcagccttg	1680
	gacacagaaa	gcgaagcagt	ggttcagggtg	gctctggata	aggccagaaa	aggctcgacc	1740
30	accattgtga	tagctcatcg	tttgtctaca	gttcgtaatg	ctgacgtcat	cgctgggttc	1800
	gatgatggag	tcattgttga	gaaaggaat	cattgatgaac	tcattgaaaga	gaaaggcatt	1860
	tacttcaaac	ttgtcacaat	gcagacagca	ggaaatgaag	ttgaattaga	aaatgcagct	1920
	gatgaatcca	aaagtgaat	tgatgccttg	gaaatgtctt	caaattgattc	aagatccagt	1980
	ctaataagaa	aaagatcaac	tcgtaggagt	gtccgtggat	cacaagccca	agacagaaaag	2040
35	cttagtacca	aagaggctct	ggatgaaagt	atacctccag	tttccttttg	gaggattatg	2100
	aagctaaatt	taactgaatg	gccttatttt	gttcttgggtg	tattttgtgc	cattataaat	2160
	ggaggctgctg	aaccagcatt	tgcaataata	ttttcaaaga	ttataggggt	ttttacaaga	2220
	attgatgatc	ctgaaacaaa	acgacagaat	agtaacttgt	tttactatt	gtttctagcc	2280
	cttggaatta	tttcttttat	tacatttttc	cttcagggtt	tcacatttgg	caaagctgga	2340
40	gagatcctca	ccaagcggct	cagatacatg	gttttccgat	ccatgctcag	acaggatgtg	2400
	agttgggttg	atgaccctaa	aaacaccact	ggagcattga	ctaccaggct	cgccaatgat	2460
	gctgctcaag	ttaaaggggc	tataggttcc	aggcttgcctg	taattacca	gaatatagca	2520
	aatcttggga	caggaataat	tatatccttc	atctatggtt	ggcaactaac	actgttactc	2580
	ttagcaattg	tacccatcat	tgcaatagca	ggagtgtgtg	aaatgaaaat	gttgtctgga	2640
45	caagcactga	aagataagaa	agaactagaa	ggtgctggga	agatcgctac	tgaagcaata	2700
	gaaaacttcc	gaaccgttgt	ttctttgact	caggagcaga	agtttgaaca	tatgttatgct	2760
	cagagtttgc	agggtaccata	cagaaaactct	ttgaggaaaag	cacacatctt	tgggaattaca	2820
	ttttccttca	cccaggcaat	gatgtatttt	tcctatgctg	gatgtttccg	gtttggagcc	2880
	tacttggttg	cacataaact	catgagcttt	gaggatgttc	tgtagtatt	ttcagctgtt	2940
50	gtctttgggtg	ccatggccgt	ggggcaagtc	agttcatttg	ctcctgacta	tgccaaagcc	3000
	aaaatattcag	cagcccacat	catcatgatc	attgaaaaaa	cccctttgat	tgcagctac	3060
	agcacggaag	gcctaattgcc	gaacacattg	gaaggaaaatg	tcacatttgg	tgaagttgta	3120
	ttcaactatc	ccaccgcacc	ggacatccca	gtgcttcagg	gactgagcct	ggaggtgaag	3180
	aagggccaga	cgctggctct	ggtgggcagc	agtggctgtg	ggagagcac	agtgggtccag	3240
55	ctcctggagc	ggttctacga	ccccttggca	gggaaagtgc	tgcttgatgg	caaagaaaata	3300
	aagcgactga	atgttcagtg	cactcgagca	tcgtgtgcca	tcgtgtgcca	ggagcccatc	3360
	ctgtttgact	gcagcattgc	tgagaacatt	gcctatggag	acaacagccg	ggtgggtgtca	3420
	caggaagaga	ttgtgagggc	agcaaaggag	gccaaacatac	atgccttcat	cgagtcactg	3480
	cctaataaat	atagcactaa	agtaggagac	aaaggaaactc	agctctctgg	tggccagaaa	3540
60	caacgcattg	ccatagctcg	tgcccttggt	agacagcctc	atattttgct	tttggatgaa	3600
	gccacgtcag	ctctggatac	agaaagtga	aaggttgtcc	aagaagccct	ggacaaagcc	3660
	agagaaggcc	gcacctgcat	tgtgattgct	caccgcctgt	ccaccatcca	gaatgcagac	3720

ttaatagtggtg tgtttcagaa tggcagagtc aaggagcatg gcacgcatca gcagctgctg 3780
gcacagaaa gcatctatctt ttcaatggtc agtgtccagg ctggaacaaa gcgccagtga 3840

- 5 <210> 31
<211> 1318
<212> DNA
<213> Homo sapiens
- 10 <300>
<302> UPAR (urokinase-type plasminogen activator receptor)
<310> XM009232
- <400> 31
- 15 atggggtcacc cgccgctgct gccgctgctg ctgctgctcc acacctgcgt cccagcctct 60
tggggcctgc ggtgcatgca gtgtaagacc aacggggatt gccgtgtgga agagtgcgcc 120
ctgggacagg acctctgcag gaccacgac gtgctgctgt ggggaagaagg agaagagctg 180
gagctgggtgg agaaaagctg taccactca gagaagacca acaggacct gagctatcgg 240
actggcttga agatcaccag ccttaccgag gtgtgtgtgt ggtagactt gtgcaaccag 300
20 ggcaactctg gccgggctgt cacttattcc cgaagccgtt acctcgaatg catttcctgt 360
ggctcatcag acatgagctg tgagaggggc cggcaccaga gcctgcagtg ccgcagccct 420
gaagaacagt gcctggatgt ggtgacccac tggatccagg aagggtgaaga agggcggtcca 480
aaggatgacc gccacctccg tggctgtggc taccttcccg gctgcccggt ctccaatggt 540
ttccacaaca acgacacctt ccacttccctg aaatgctgca acaccacca atgcaacgag 600
25 ggcccaatcc tggagcttga aaatctgccg cagaatggcc gccagtgtta cagctgcaag 660
gggaacagca cccatggatg ctctctgaa gagactttcc tcattgactg ccgaggcccc 720
atgaatcaat gtctggtagc caccggcaact caggaaccga aaaaccaaag ctatatgtga 780
agaggtgtg caaccgcctc aatgtgccaa catgccacc tgggtgacgc cttcagcatg 840
aaccacattg atgtctctg ctgtactaaa agtggctgta accaccaga cctggatgtc 900
30 cagtaccgca gtggggctgc tcctcagcct ggccctgcc atctcagcct caccatcacc 960
ctgctaataa ctgccagact gtggggaggc actctctct ggacctaaac ctgaaatccc 1020
cctctctgcc ctgctggat ccgggggacc ccttggcct tcctcggct cccagcccta 1080
cagacttgct gtgtgacctc agggcagtg gccgacctct ctgggcctca gttttcccag 1140
ctatgaaaac agctatctca caaagtgtg tgaagcagaa gagaaaagct ggaggaaggc 1200
35 cgtgggcca tgggagagct cttgttatta ttaatatgt tgccgctgtt gtgtgtgtgt 1260
tattaattaa tattcatatt atttatttta tacttacata aagattttgt accagtgg 1318
- <210> 32
40 <211> 636
<212> DNA
<213> Homo sapiens
- <300>
45 <302> Bak
<310> U16811
- <400> 32
- 50 atggcttcgg ggcaaggccc aggtcctccc aggcaggagt gcggagagcc tgccctgccc 60
tctgcttctg aggagcaggt agcccaggac acagaggagg ttttccgcag ctacgttttt 120
taccgccatc agcaggaaca ggaggctgaa ggggtggctg cccctgccga cccagagatg 180
gtcaccttac ctctgcaacc tagcagcacc atggggcagg tgggacggca gctcgccatc 240
atcggggacg acatcaaccg acgctatgac tcagagttcc agacctgtt gcagcacctg 300
cagcccacgg cagagaatgc ctatgagtac ttcaccaaga ttgccaccag cctgtttgag 360
55 agtggcatca attggggccg tgtggtggct cttctgggct tcggctaccg tctggcccta 420
cacgtctacc agcatggcct gactggcttc ctaggccagg tgacctgct cgtggctgac 480
ttcatgctgc atcactgcat tgcccggctg attgcacaga ggggtggctg ggtggcagcc 540
ctgaacttgg gcaatggtcc catcctgaac gtgctgggtg ttctgggtgt ggttctgtgt 600
ggccagtttg tggtacgaag attcttcaaa tcatga 636
- 60 <210> 33

<211> 579
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

5 <300>
 <302> Bax alpha
 <310> L22473

<400> 33
 10 atggacgggt ccggggagca gcccagaggg gggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60
 aagacagggg cccttttgct tcaggggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
 gaggcacccg agctggccct ggacccgggtg cctcaggatg cgtccacca gaagctgagc 180
 gagtgtctca agcgcacatcg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
 gccgccgtgg acacagactc ccccgagag gtctttttcc gagtggcagc tgacatgttt 300
 15 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtcgcccttt tctactttgc cagcaaactg 360
 gtgctcaagg ccctgtgcac caaggtgccg gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420
 ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accaggggtg ttgggacggc 480
 ctctctctct actttgggac gcccacgtgg cagaccgtga ccatctttgt ggcgggagtg 540
 ctccaccgct cgctcaccat ctggaagaag atgggctga 579

20
 <210> 34
 <211> 657
 <212> DNA
 25 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> Bax beta
 <310> L22474

30 <400> 34
 atggacgggt ccggggagca gcccagaggg gggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60
 aagacagggg cccttttgct tcaggggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
 gaggcacccg agctggccct ggacccgggtg cctcaggatg cgtccacca gaagctgagc 180
 35 gagtgtctca agcgcacatcg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
 gccgccgtgg acacagactc ccccgagag gtctttttcc gagtggcagc tgacatgttt 300
 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtcgcccttt tctactttgc cagcaaactg 360
 gtgctcaagg ccctgtgcac caaggtgccg gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420
 ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accaggggtg ttgggtgaga 480
 40 ctctctcaagc ctctcacc cccaccggc gccctcacca ccgccctgc cccaccgtcc 540
 ctgcccccg ccactctct gggaccctgg gccttctgga gcaggtcaca gtggtgcct 600
 ctccccatct tcagatcatc agatgtggtc tataatgcgt tttccttacg tgtctga 657

45 <210> 35
 <211> 432
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <300>
 <302> Bax delta
 <310> U19599

<400> 35
 55 atggacgggt ccggggagca gcccagaggg gggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60
 aagacagggg cccttttgct tcaggggatg attgccgcg tggacacaga ctcccccca 120
 gaggtctttt tccgagtggc agctgacatg ttttctgacg gcaacttcaa ctggggccgg 180
 gttgtgcgcc ttttctactt tgccagcaaa ctggtgctca aggccctgtg caccagggtg 240
 ccggaactga tcagaaccat catgggctgg acattggact tcctccggga gcggctgttg 300
 60 ggctggatcc aagaccaggg tggttgggac ggctcctct cctactttgg gacgcccacg 360
 tggcagacg tgaccatctt tgtggcggga gtgctcacc cctcgctcac catctggaag 420
 aagatgggct ga 432

5 <210> 36
 <211> 495
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> Bax epsolin
 10 <310> AF007826

 <400> 36
 atggacgggt ccggggagca gccagagggc ggggggccc cagctctga gcagatcatg 60
 aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
 15 gaggcacccg agctggccct ggaccgggtg cctcaggatg cgtccaccaa gaagctgagc 180
 gagtgtctca agcgcacg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
 gccgccgtgg acacagactc ccccgagag gtctttttcc gagtggcagc tgacatgttt 300
 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtccgccctt tctactttgc cagcaaaactg 360
 gtgtcaagg ctggcgtaga atggcgtag ctgggctcac tgcaacctct gcctcctggg 420
 20 ttcaagcgat tcacctgcct cagcatccca aggagctggg attacaggcc ctgtgcacca 480
 aggtgccgga actga 495

 <210> 37
 25 <211> 582
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> bcl-w
 30 <310> U59747

 <400> 37
 atggcgaccc cagcctcggc ccagacaca cgggctctgg tggcagactt tgtaggttat 60
 35 aagctgaggg agaaggggta tgtctgtgga gctggcccc gggagggccc agcagctgac 120
 ccgctgcacc aagccatgcg ggcagctgga gatgagttcg agaccgctt ccggcgacc 180
 ttctctgatc tggcggtcga gctgcatgtg accccaggct cagcccagca acgcttcacc 240
 caggtctccg acgaactttt tcaagggggc cccaactggg gccgccttgt agccttcttt 300
 gtctttgggg ctgcaactgtg tgctgagagt gtcaacaagg agatggaacc actgggtggga 360
 40 caagtgcagg atggatggg ggcctacctg gagacggcg tggctgactg gatccacagc 420
 agtgggggct gggcgaggt cagagctcta tacggggacg gggccctgga ggagggcgcg 480
 cgtctgcggg aggggaactg ggcacagtg aggacagtg tgacgggggc cgtggcactg 540
 ggggccctgg taactgtagg ggcctttttt gctagcaagt ga 582

 45
 <210> 38
 <211> 2481
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> HIF-alpha
 <310> U22431

 55 <400> 38
 atggagggcg ccggcggcgc gaacgacaag aaaaagataa gttctgaacg tcgaaaagaa 60
 aagtctcgag atgcagccag atctcggcga agtaagaat ctgaagtttt ttatgagctt 120
 gtcacatcagt tgccacttcc acataatgtg agttcgcac ttgataaggc ctctgtgatg 180
 aggcttacca tcagctatct gcgtgtgagg aaacttctgg atgctgggtga tttggatatt 240
 60 gaagatgaca tgaagcaca gatgaattgc ttttatttga aagccttggg tggttttgtt 300
 atggtttctca cagatgatgg tgacatgatt tacattttctg ataagtgtgaa caaatacatg 360
 ggattaactc agtttgaact aactggacac agtgtgtttg attttactca tccatgtgac 420

```

catgaggaaa tgagagaaat gcttacacac agaaatggcc ttgtgaaaaa gggtaaagaa 480
caaaacacac agcgaagcct ttttctcaga atgaagtgtg ccctaactag ccgaggaaga 540
actatgaaca taaagtctgc aacatggaag gtattgcact gcacaggcca cattcacgta 600
tatgatacca acagtaacca acctcagtggt ggggtataaga aaccacctat gacctgcttg 660
5 gtgctgattt gtgaacccat tcctcaccca tcaaatattg aaattccttt agatagcaag 720
actttcctca gtcgacacag cctggatatg aaattttctt attgtgatga aagaattacc 780
gaattgatgg gatatgagcc agaagaactt ttaggccgct caatttatga atattatcat 840
gctttggact ctgatcatct gacaaaact catcatgata tgtttactaa aggacaagtc 900
accacaggac agtacaggat gcttgccaaa agaggtggat atgtctgggt tgaaactcaa 960
10 gcaactgtca tatataacac caagaattct caaccacagt gcattgtatg tgtgaattac 1020
gttgtagtg gtattattca gcacgacttg attttctccc ttcaacaaac agaattgtgtc 1080
cttaaaccgg ttgaatcttc agatatgaaa atgactcagc tattcaccaa agttgaatca 1140
gaagatacaa gtgacctctt tgacaaaactt aagaaggaac ctgatgcttt aactttgctg 1200
gccccagccg ctggagacac aatcatatct ttagattttg gcagcaacga cacagaact 1260
15 gatgaccagc aacttgagga agtaccatta tataatgatg taatgctccc ctaccccaac 1320
gaaaaattac agaataataa tttggcaatg tctccattac ccaccgctga aacgccaaag 1380
ccacttcgaa gtagtgctga ccctgcactc aatcaagaag ttgcattaaa attagaacca 1440
aatccagagt cactggaact ttcttttacc atgccccaga ttcaggatca gacacctagt 1500
ccttcgatg gaagcactag acaaagttca cctgagccta atagtcccag tgaatattgt 1560
20 ttttatgtgg atagtgatat ggtcaatgaa ttcaagttgg aattggtaga aaaacttttt 1620
gctgaagaca cagaagcaaa gaaccatttt tctactcagg acacagattt agacttggag 1680
atgttagctc cctatatccc aatggatgat gacttccagt tacgttccct cgatcagttg 1740
tcaccattag aaagcagttc cgcaagccct gaaagcgcaa gtcctcaaag cacagttaca 1800
gtattccagc agactcaaat acaagaacct actgctaata ccaccactac cactgccacc 1860
25 actgatgaat taaaaacagt gacaaaagac cgtatggaag acattaaaat attgattgca 1920
tctccatctc ctaccacat acataaagaa actactagt ccacatcatc accatataga 1980
gatactcaaa gtcggacagc ctcaccaaac agagcaggaa aaggagtcat agaacagaca 2040
gaaaaatctc atccaagaag ccctaacgtg ttatctgtcg ctttgagtca aagaactaca 2100
gttctctgag aagaactaaa tccaaagata ctagctttgc agaattgctc gagaaagcga 2160
30 aaaaatggaac atgatgggtc actttttcaa gcagtaggaa ttggaacatt attacagcag 2220
ccagacgatc atgcagctac tacatcactt tcttggaac gtgtaaaagg atgcaaatct 2280
agtgaacaga atggaatgga gcaaaagaca attattttaa taccctctga ttagcatgt 2340
agactgctgg ggcaatcaat ggatgaaagt ggattaccac agctgaccag ttatgattgt 2400
gaagttaatg ctctatatac aggcagcaga aacctactgc aggggtaaga attactcaga 2460
35 gctttggatc aagttaactg a
2481

```

```

<210> 39
<211> 481
40 <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

```

<300>
<302> ID1
45 <310> X77956

```

```

<400> 39
atgaaagtgc ccagtggcag caccgccacc gccgccgcgg gcccagctg cgcgctgaag 60
gccggcaaga cagcagcggg tgcgggcgag gtgggtgcgt gtctgtctga gcagagcgtg 120
50 gccatctcgc gctgccgggg cgccggggcg cgctgcctg ccctgctgga cgagcagcag 180
gtaaacgtgc tgctctacga catgaacggc tgttactcac gcctcaagga gctgggtgcc 240
accctgcccc agaaccgcaa ggtgagcaag gtggagattc tccagcacgt catcgactac 300
atcagggacc ttcagttgga gctgaactcg gaatccgaag ttgggacccc cgggggccga 360
gggctgcccg tccgggctcc gctcagcacc ctcaacggcg agatcagcgc cctgacggcc 420
55 gagggggcat gcgttcctgc ggacgatcgc atcttgtgtc gctgaatggt gaaaaaaaaa 480
a
481

```

```

<210> 40
60 <211> 110
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

<300>
<302> ID2B
<310> M96843

5

<400> 40
tgaaagcctt cagtcccgtg aggtccatta ggaaaaacag cctggttgac caccgcctgg 60
gcattctcca gagcaaaacc ccggtggatg acctgatgag cctgctgtaa 110

10

<210> 41
<211> 486
<212> DNA
<213> Homo sapiens

15

<300>
<302> ID4
<310> Y07958

20

<400> 41
atgaaggcgg tgagcccggg gcgcccctcg ggccgcgaagg cgccgctcggg ctgcggcgggc 60
ggggagctgg cgctgcgctg cctggccgag cacggccaca gcctgggtgg ctccgcagcc 120
gcggcgggcg cgggcgggcg agcgcgctgt aaggcgggcg agggcgggcg cgacgagccg 180
gcgctgtgcc tgcagtgcga tatgaacgac tgctatagcc gcctgcggag gctggtgccc 240
25 accatcccgc ccaacaagaa agtcagcaaa gtggagatcc tgcagcacgt tctcgactac 300
atcctggacc tgcagctggc gctggagacg caccggggcc tgctgaggca gccaccaccg 360
cccgcgcccg cacaccaccc ggccggggacc tgtccagccg cgccgcccgc gaccccgcctc 420
actgcgctca acaccgaccc ggccggcgcg gtgaacaagc agggcgacag cattctgtgc 480
cgctga 486

30

<210> 42
<211> 462
<212> DNA
35 <213> Homo sapiens

<300>
<302> IGF1
<310> NM000618

40

<400> 42
atgggaaaaa tcagcagtct tccaacccaa ttattttaagt gctgcttttg tgattttctg 60
aaggtgaaga tgcacacccat gtcctcctcg catctcttct acctggcgct gtgcctgctc 120
accttcacca gctctgccac ggctggaccg gagacgctct gcggggctga gctggtggat 180
45 gctcttcagt tcgtgtgtgg agacaggggc ttttatttca acaagccac aggggatggc 240
tccagcagtc ggagggcgcc tcagacaggc atcgtggatg agtgctgctt ccggagctgt 300
gatctaagga ggctggagat gtattgcgca cccctcaagc ctgccaaagtc agctcgctct 360
gtccgtgccc agcgccacac cgacatgccc aagaccaga aggaagtaca tttgaagaac 420
gcaagtagag ggagtgcagg aaacaagaac tacaggatgt ag 462

50

<210> 43
<211> 591
<212> DNA
55 <213> Homo sapiens

<300>
<302> PDGFA
<310> NM002607

60

<400> 43
atgaggacct tggcttgccct gctgctcctc ggctgcggat acctcgccca tgttctggcc 60

gaggaagccg agatcccccg cgaggtgatc gagaggctgg cccgcagtca gatccacagc 120
atccgggacc tccagcgact cctggagata gactccgtag ggagtgagga ttcttttgac 180
accagcctga gagctcacgg ggtccacgcc actaagcatg tgcccagagaa gcggccccctg 240
cccattcggga ggaagagaag catcgaggaa gctgtccccg ctgtctgcaa gaccaggacg 300
5 gtcatttacg agattcctcg gagtcaggtc gaccccacgt ccgccaactt cctgatctgg 360
cccccgtagc tggaggtgaa acgctgcacc ggctgctgca acacgagcag tgtcaagtgc 420
cagccctccc gcgtccacca ccgcagcgtc aaggtggcca aggtggaata cgtcaggaag 480
aagccaaaat taaaagaagt ccaggtgagg ttagaggagc atttggagtg cgcctgcgcg 540
accacaagcc tgaatccgga ttatcgggaa gaggacacgg atgtgagggtg a 591
10
<210> 44
<211> 528
<212> DNA
15 <213> Homo sapiens

<300>
<302> PDGFRA
<310> XM003568
20
<400> 44
atggccaagc ctgaccacgc taccagtga gttctacgaga tcatgggtgaa atgctggaac 60
agtgaagccg agaagagacc ctcccttttac cacctgagtg agattgtgga gaatctgctg 120
cctggacaat ataaaaagag ttatgaaaaa attcacctgg acttcctgaa gagtgacat 180
25 cctgctgtgg cacgcatgctg tgtggactca gacaatgcat acattgggtg cacctacaaa 240
aacgaggaag acaagctgaa ggactgggag ggtgggtctgg atgagcagag actgagcgt 300
gacagtggct acatcattcc tctgcctgac attgaccctg tccctgagga ggaggacctg 360
ggcaagagga acagacacag ctgcagacc tctgaagaga gtgccattga gacgggttcc 420
agcagttcca ccttcattcaa gagagaggac gagaccattg aagacatcga catgatggat 480
30 gacatcggca tagactcttc agacctggtg gaagacagct tcctgtaa 528

<210> 45
<211> 1911
35 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> PDGFRB
40 <310> XM003790

<400> 45
atgcggcttc cgggtgcgat gccagctctg gccctcaaag gcgagctgct gttgctgtct 60
45 ctccctgttac ttctggaacc acagatctct cagggcctgg tcgtcacacc cccggggcca 120
gagcttgtcc tcaatgtctc cagcaccttc gttctgacct gctcgggttc agctccggtg 180
gtgtgggaac ggatgtccca ggagccccca caggaaatgg ccaaggccca ggatggcacc 240
ttctccagcg tgctcacact gaccaacctc actgggctag acacgggaga atacttttgc 300
accacaatg actcccgtgg actggagacc gatgagcggg aacggctcta catctttgtg 360
ccagatccca ccgtgggctt cctccctaat gatgccgagg aactattcat ctttctcagc 420
50 gaaataactg agatcaccat tccatgccga gtaacagacc cacagctggt ggtgacactg 480
cacgagaaga aaggggacgt tgcactgcct gtccctatg atcaccaacg tggcttttct 540
ggatcttttg aggacagaag ctacatctgc aaaaccacca ttggggacag ggaggtggat 600
tctgatgcct actatgtcta cagactccag gtgtcatcca tcaacgtctc tgtgaacgca 660
gtgcagactg tggctccgcca ggggtgagaac atcacctca tgtgcattgt gatcgggaat 720
55 gaggtgggtca acttcgagtg gacatacccc cgcaaagaaa gtgggcggct ggtggagccg 780
gtgactgact tcctcttggg tatgccttac cacatccgct ccatcctgca catccccagt 840
gccgagttag aagactcggg gacctacacc tgcaatgtga cggagagtgt gaatgacat 900
caggatgaaa aggccatcaa catcacctg gttgagagcg gctacgtgcg gctcctggga 960
gaggtgggca cactacaatt tgctgagctg catcggagcc ggacactgca ggtagtgttc 1020
60 gaggcctacc caccgccac tgctcctgtg ttcaaagaca accgcacctt gggcgactcc 1080
agcgttggcg aaatcgccct gtccacgcgc aacgtgtcgg agaccgggta tgtgtcagag 1140
ctgacactgg ttcgcgtgaa ggtggcagag gctggccact acaccatgcg ggccttccat 1200

gaggatgctg aggtccagct ctccctccag ctacagatca atgtccctgt ccgagtgtgt 1260
 gagctaagt agagccaccc tgacagtggg gaacagacag tccgctgtcg tggccggggc 1320
 atgccccagc cgaacatcat ctggtctgcc tgcagagacc tcaaaagggtg tccacgtgag 1380
 ctgcccggcca cgtgctgtggg gaacagttcc gaagaggaga gccagctgga gactaacgtg 1440
 5 acgtactggg agggaggagca ggagtttgag gtggtgagca cactgctgtc gcagcacgtg 1500
 gatcggccac tgtcgggtgcg ctgcacgctg cgcaacgctg tgggccagga cagcgaggag 1560
 gtcatcgtgg tgccacactc cttgcccttt aagggtggtg tgatctcagc catcctggcc 1620
 ctggtggtgc tcaccatcat ctcccttata atcctcatca tgctttggca gaagaagcca 1680
 cgttacgaga tccgatggaa ggtgattgag tctgtgagct ctgacggcca tgagtacatc 1740
 10 tacgtggacc ccatgcagct gccctatgac tccacgtggg agctgccgcg ggaccagctt 1800
 gtgctgggac gcaccctcgg ctctggggcc tttgggcagg tggtaggagg cagggttcat 1860
 ggcctgagcc attttcaagc cccaatgaaa gtggcgtca aaaatgctta a 1911

15 <210> 46
 <211> 1176
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> TGFbeta1
 <310> NM000660

25 <400> 46
 atgcgcacct ccgggctgctg gctgctgccc ctgctgctac cgctgctgtg gctactggtg 60
 ctgacgcctg gccgcgcggc cgcgggacta tccacctgca agactatcga catggagctg 120
 gtgaagcgga agcgcacatga ggccatccgc ggccagatcc tgtccaagct gcggctcgcc 180
 agcccccgga gccaggggga ggtgccgccc ggcccgctgc ccgaggccgt gctcgccttg 240
 30 tacaacagca ccgcgcagcc ggtggccggg gagagtgcag aaccggagcc cgagcctgag 300
 gccgactact acgccaagga ggtcaccgcg gtgctaattg tggaaaccca caacgaaatc 360
 tatgacaagt tcaagcagag tacacacagc atatatatgt tcttcaacac atcagagctc 420
 cgagaagcgg tacctgaacc cgtgttgctc tcccgggcag agctgctgtc gctgaggagg 480
 ctcaagttaa aagtggagca gcacgtggag ctgtaccaga aatacagcaa caattcctgg 540
 cgatacctca gcaaccggct gctggcacc agcgaactgc cagagtgggt atcttttgat 600
 35 gtcaccggag ttgtgcccga gtggttgagc cgtggagggg aaattgaggg ctttcgcctt 660
 agcgccact gctcctgtga cagcagggat aacacactgc aagtggacat caaccagctc 720
 actaccggcc gccgaggtga cctggccacc attcatggca tgaaccggcc tttcctgctt 780
 ctcatggcca ccccgctgga gagggcccag catctgcaaa gctcccggca ccgccgagcc 840
 ctggacacca actattgctt cagctccacg gagaagaact gctgctgtgc gcagctgtac 900
 40 attgacttcc gcaaggacct cggctggaag tggatccacg agcccaaggg ctaccatgcc 960
 aacttctgcc tcgggcccctg cccctacatt tggagcctgg acacgcagta cagcaaggtc 1020
 ctggccctgt acaaccagca taaccgggga gctcggcg cgccgtgctg cgtgccgcag 1080
 gcgctggagc cgtgcccac cgtgtactac gtgggcccga agcccaaggg ggagcagctg 1140
 tccaacatga tcgtgcgctc ctgcaagtgc agctga 1176

45 <210> 47
 <211> 1245
 <212> DNA
 50 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> TGFbeta2
 <310> NM003238

55 <400> 47
 atgcactact gtgtgctgag cgcttttctg atcctgcac tggtcacggt cgcgctcagc 60
 ctgtctacct gcagcacact cgatatggac cagttcatgc gcaagaggat cgaggcgatc 120
 cgcgggcaga tcttgagcaa gctgaagctc accagtcccc cagaagacta tcttgagccc 180
 60 gaggaagtcc ccccggaggt gatttccatc tacaacagca ccagggactt gctccaggag 240
 aaggcgagcc ggagggcggc cgcttgcgag cgcgagagga gcgacgaaga gtactacgcc 300
 aaggaggttt acaaaataga catgccgccc ttcttcccct ccgaaaatgc catcccgcgc 360

actttctaca gaccctactt cagaattgtt cgatttgacg tctcagcaat ggagaagaat 420
 gcttccaatt tgggtgaaagc agagttcaga gtctttcggt tgcagaaccc aaaagccaga 480
 gtgcctgaac aacggattga gctatatcag attctcaagt ccaaagattt aacatctcca 540
 5 acccagcgct acatcgacag caaagttgtg aaaacaagag cagaaggcga atggctctcc 600
 ttcgatgtaa ctgatgctgt tcatgaatgg cttcaccata aagacaggaa cctgggattt 660
 aaaataagct tacactgtcc ctgctgcact tttgtaccat ctaataatta catcatcca 720
 aataaaagtg aagaactaga agcaagattt gcaggtattg atggcacctc cacatatacc 780
 agtgggtgatc agaaaactat aaagtcact aggaaaaaaa acagtgggaa gacccacat 840
 10 ctcttgctaa tgttattgcc ctctacaga cttgagtcac aacagacca cggcggaag 900
 aagcgtgctt tggatgcggc ctattgcttt agaaatgtgc aggataattg ctgcctacgt 960
 ccactttaca ttgatttcaa gagggatcta ggggtggaat ggatacacga acccaagggt 1020
 tacaatgcc aactctgtgc tggagcatgc ccgtatttat ggagttcaga cactcagcac 1080
 agcagggtcc tgagcttata taataccata aatccagaag catctgcttc tccttgctgc 1140
 gtgtcccaag atttagaacc tctaaccatt ctctactaca ttggcaaaac acccaagatt 1200
 15 gaacagcttt ctaatatgat tgtaaagtct tgcaaatgca gctaa 1245

<210> 48
 <211> 1239
 20 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> TGFbeta3
 25 <310> XM007417

<400> 48
 atgaagatgc acttgcaaag ggctctgggtg gtcttgcccc tgctgaactt tgccacggtc 60
 agcctctctc tgtccacttg caccaccttg gacttcggcc acatcaagaa gaagaggggtg 120
 30 gaagccatta ggggacagat cttgagcaag ctccaggctca ccagccccc tgagccaacg 180
 gtgatgacct acgtccccta tcaggctctg gccctttaca acagcaccg ggagctgctg 240
 gaggagatgc atggggagag ggaggaaggc tgcacccagg aaaacaccga gtcggaatac 300
 tatgccaaag aaatccataa attcgacatg atccaggggc tggcggagca caacgaactg 360
 gctgtctgcc cttaaaggaat tacctccaag gttttccgct tcaatgtgtc ctccagtggag 420
 35 aaaaatagaa ccaacctatt ccgagcagaa ttccgggtct tgcgggtgcc caaccccgag 480
 tctaagcgga atgagcagag gatcgagctc ttccagatcc ttccggccaga tgagcacatt 540
 gccaaacagc gctatatcgg tggcaagaat ctgccacac ggggactgc cgagtggctg 600
 tcctttgatg tcaactgacac tgtgcgtgag tggctgttga gaagagagtc caacttaggt 660
 ctagaaatca gcattcactg tccatgtcac acctttcagc ccaatggaga tatcctggaa 720
 40 aacattcacg aggtgatgga aatcaaattc aaaggcgtgg acaatgagga tgaccatggc 780
 cgtggagatc tggggcgcc caagaagcag aaggatcacc acaacctca tctaactctc 840
 atgatgattc cccacaccg gctcgacaac ccgggccagg ggggtcagag gaagaagcgg 900
 gctttggaca ccaattactg cttccgcaac ttggaggaga actgctgtgt gcgccccctc 960
 tacattgact tccgacagga tctgggctgg aagtgggtcc atgaacctaa gggctactat 1020
 45 gccaaacttct gctcaggccc ttgccatac ctccgcagtg cagacacaac ccacagcacg 1080
 gtgctgggac tgtacaacac tctgaacctt gaagcatctg cctcgccctg ctgcgtgccc 1140
 caggacctgg agccctgac catcctgtac tatgttggga ggaccccaa agtggagcag 1200
 ctctccaaca tgggtgtgaa gtcttgtaaa tgtagctga 1239

50 <210> 49
 <211> 1704
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

55 <300>
 <302> TGFbetaR2
 <310> XM003094

60 <400> 49
 atgggtcggg ggctgctcag gggcctgtgg ccgctgcaca tcgtcctgtg gacgcgtatc 60
 gccagcacga tcccaccgca cgttcagaag tcggttaata acgacatgat agtcactgac 120

	atgcgaccct	ccgggacggc	cggggcagcg	ctcctggcgc	tgctggctgc	gctctgcccg	60
	gcgagtcggg	ctctggagga	aaagaaagt	tgccaaggca	cgagtaacaa	gctcacgcag	120
	ttgggcactt	ttgaagatca	ttttctcagc	ctccagagga	tggtcaataa	ctgtgaggtg	180
	gtccttgagg	atgttgaaat	tacctatgtg	cagaggaatt	atgatctttc	cttcttaaa	240
5	accatccagg	aggtggctgg	ttatgtcctc	attgcccctc	acacagtggg	gcgaattcct	300
	ttggaaaacc	tgcatgatcat	cagaggaat	atgtactacg	aaaattccta	tgcttagca	360
	gtcttatcta	actatgatgc	aaataaaacc	ggactgaagg	agctgcccac	gagaaattta	420
	caggaaatcc	tgcatggcgc	cgtgcggttc	agcaacaacc	ctgccctgtg	caacgtggag	480
	agcatccagt	ggcgggacat	agtcagcagt	gactttctca	gcaacatgtc	gatggacttc	540
10	cagaaccacc	tgggcagctg	ccaaaagtgt	gatccaagct	gtcccaatgg	gagctgctgg	600
	ggtgcaggag	aggagaactg	ccagaaactg	accaaaatca	tctgtgccca	gcagtgtctc	660
	gggcgctgcc	gtggcaagtc	ccccagtgac	tgctgccaca	accagtgtgc	tgagggtgc	720
	acaggccccc	gggagagcga	ctgcctggtc	tgccgcaaat	tccgagacga	agccacgtgc	780
	aaggacacct	gccccccact	catgctctac	aacccccacca	cgtaccagat	ggatgtgaac	840
15	cccgagggca	aatacagctt	tggtgccacc	tgctgaaga	agtgtccccg	taattatgtg	900
	gtgacagatc	acggctcgtg	cgtccgagcc	tgtggggccg	acagctatga	gatggaggaa	960
	gacggcgtcc	gcaagtgtaa	gaagtgcgaa	gggccttgcc	gcaaagtgtg	taacggaata	1020
	ggtattgggtg	aatTTaaaga	ctcactctcc	ataaatgcta	cgaatattaa	acacttcaaa	1080
	aactgcacct	ccatcagtgg	cgatctccac	atcctgcccg	tggtatttag	gggtgactcc	1140
20	ttcacacata	ctcctcctct	ggatccacag	gaactggata	ttctgaaaac	cgtaaaggaa	1200
	atcacagggt	ttttgctgat	tcaggcttgg	ctgaaaaaca	ggacggacct	ccatgccttt	1260
	gagaacctag	aaatcatacg	cggcaggacc	aagcaacatg	gtcagttttc	tcttgacgtc	1320
	gtcagcctga	acataacatc	cttgggatta	cgctccctca	aggagataag	tgatggagat	1380
	gtgataatTT	caggaaacaa	aaatTTgtgc	tatgcaata	caataaaactg	gaaaaaaactg	1440
25	tttgggacct	ccggtcagaa	aacaaaaatt	ataagcaaca	gaggtgaaaa	cagctgcaag	1500
	gccacaggcc	aggtctgcca	tgcttgtgtg	tccccgagg	gctgctgggg	cccgaggccc	1560
	agggactcgc	tctcttgccg	gaatgtcagc	cgaggcaggg	aatgctgga	caagtgcagg	1620
	cttctggagg	gtgagccaag	ggagtTTgtg	gagaactctg	agtgcataca	gtgccacca	1680
	gagtgcctgc	ctcaggccat	gaacatcacc	tgacacaggac	ggggaccaga	caactgtatc	1740
30	cagtgtgccc	actacattga	cggccccccac	tgctcaaga	cctgcccggc	aggagtcatg	1800
	ggagaaaaac	acaccctggt	ctggaagtac	gcagacgccg	gccatgtgtg	ccactgtgtg	1860
	catocaaact	gcacctacgg	atgcactggg	ccaggctctt	aaggctgtcc	aacgaatggg	1920
	cctaagatcc	cgtccatcgc	cactgggatg	gtggggggccc	tctcttctgt	gctgggtggg	1980
	gccctgggga	tcggcctctt	catgcgaagg	cgccacatcg	ttcggaagcg	cacgctgcgg	2040
35	aggctgctgc	aggagaggga	gcttgtggag	cctcttacac	ccagtggaga	agctcccaac	2100
	caagctctct	tgaggatctt	gaaggaaact	gaattcaaaa	agatcaaaagt	gctgggcttc	2160
	ggtgcgttcg	gcacgggtga	taagggaact	tgatcccag	aagggtgagaa	agttaaaatt	2220
	cccgtgccta	tcaaggaatt	aagagaagca	acatctccga	aagccaacaa	ggaaatcctc	2280
	gatgaagcct	acgtgatggc	cagcgtggac	aacccccacg	tgtgccgcct	gctgggcatc	2340
40	tgctcaccct	ccaccgtgca	actcatcagc	cagctcatgc	ccttcggctg	cctcctggac	2400
	tatgtccggg	aacacaaaga	caatattggc	tcccagtagc	tgctcaactg	gtgtgtgcag	2460
	atcgcaagg	gcatgaacta	cttggaggag	cgctcgttgg	tgacccgcga	cctggcagcc	2520
	aggaaacgtac	tggtgaaaac	accgcagcat	gtcaagatca	cagatttttg	gctggccaaa	2580
	ctgctgggtg	cggaaagagaa	agaataccat	gcagaaggag	gcaaagtggc	tatcaagtgg	2640
45	atggcattgg	aatcaatTTT	acacagaatc	tataccacc	agagtgatgt	ctggagctac	2700
	ggggtgaccg	tttgggagtt	gatgaccttt	ggatccaagc	catatgacgg	aatccctgcc	2760
	agcgagatct	cctccatcct	ggagaaagga	gaacgcctcc	ctcagccacc	catatgtacc	2820
	atcgatgtct	acatgatcat	ggtcaagtgc	tggtgatag	acgcagatag	tcgccccaa	2880
	ttccgtgagt	tgatcatcga	attctccaaa	atggcccag	acccccagcg	ctacctgttc	2940
50	attcaggggg	atgaaagaat	gcatttgcca	agtcctacag	actccaactt	ctaccgtgcc	3000
	ctgatggatg	aagaagacat	ggacgacgtg	gtggatgccg	acgagtacct	catcccacag	3060
	cagggcttct	tcagcagccc	ctccacgtca	cggactcccc	tcctgagctc	tctgagtgc	3120
	accagcaaca	attccaccgt	ggcttgcat	gatagaaatg	ggctgcaaag	ctgtcccatc	3180
	aaggaaagaca	gcttcttgca	gcgatacagc	tcagacccca	cagggcgctt	gactgaggac	3240
55	agcatagagc	acaccttctc	cccagtgcct	gaatacataa	accagtccgt	tcccaaaagg	3300
	cccgctggct	ctgtgcagaa	ctctgtctat	cacaatcagc	ctctgaacct	cgcgccagc	3360
	agagaccac	actaccagga	ccccacagc	actgcagtgg	gcaaccccca	gtatctcaac	3420
	actgtccagc	ccacctgtgt	caacagcaca	ttcgacagcc	ctgcccactg	ggccagaaa	3480
	ggcagccacc	aaattagcct	ggacaaccct	gactaccagc	aggacttctt	tcccaaggaa	3540
60	gccaagccaa	atggcatctt	taagggtctc	acagctgaaa	atgcagaata	cctaagggtc	3600
	gcgccacaaa	gcagtgaatt	tattggagca	tga			3633

<210> 52
<211> 3768
<212> DNA
5 <213> Homo sapiens

<300>
<302> ERBB2
<310> NM004448
10

<400> 52
atggagctgg cggccttgtg ccgctggggg ctctctctcg cctctcttgc ccccgagacc 60
gcgagcacc aagtgtgcac cggcacagac atgaagctgc ggctccctgc cagtcccag 120
acccacctgg acatgtctcc ccacctctac cagggtctgc aggtggtgca gggaaacctg 180
15 gaactcacct acctgcccac caatgccagc ctgtccttcc tgcaggatat ccaggaggtg 240
cagggtctac tgctcatcgc tcacaacca gtgaggcagg tcccactgca gaggctgcgg 300
attgtgcgag gcacccagct cttttagggac aactatgccc tggccgtgct agacaatgga 360
gaccgcgtga acaataccac ccctgtcaca ggggcctccc caggaggcct gcgggagctg 420
cagcttcgaa gcctcacaga gatcttga aa ggaggggtct tgatccagcg gaacccccag 480
20 ctctgtctac aggacacgat tttgtggaag gacatcttcc acaagaacaa ccagctggct 540
ctcacactga tagacaccaa ccgctctcgg gctgccacc cctgttctcc gatgtgtaag 600
ggctcccgtg gctggggaga gagttctgag gattgtcaga gcctgacgcg cactgtctgt 660
gccggtggct gtgcccgtg caaggggcca ctgccactg actgctgcca tgagcagtg 720
gctgcccgtg gcacgggccc caagcactct gactgcctgg cctgcctcca cttcaaccac 780
25 agtggcatct gtgagctgca ctgcccagcc ctggtcacct acaacacaga cacgtttgag 840
tccatgcccc atcccagagg ccggtataca ttcggcgcca gctgtgtgac tgcctgtccc 900
tacaactacc tttctacgga cgtgggatcc tgcaccctcg tctgccccct gcacaaccaa 960
gaggtgacag cagaggatgg aacacagcgg tgtgagaagt gcagcaagcc ctgtgcccca 1020
gtgtgctatg gtctgggcat ggagcacttg cgagaggtga gggcagttac cagtgccaat 1080
30 atccaggagt ttgtggctg caagaagatc tttgggagcc tggcatttct gccggagagc 1140
tttgatgggg acccagcctc caacactgcc ccgctccagc cagagcagct ccaagtgttt 1200
gagactctgg aagagatcac aggttaccta tacatctcag catggccgga cagcctgcct 1260
gacctcagcg tcttcagaa cctgcaagta atccggggac gaattctgca caatggcgcc 1320
tactcgtgta ccctgcaagg gctgggcatc agctggctgg ggctgcgctc actgaggga 1380
35 ctgggcagtg gactggccct catccaccat aacaccacc tctgcttctg gcacacggtg 1440
ccctgggacc agctcttctg gaaccgcac caagctctgc tccacactgc caaccggcca 1500
gaggacgagt gtgtgggcga gggcctggcc tgccaccagc tgtgcgcccg agggcactgc 1560
tggggtccag ggcccaccca gtgtgtcaac tgcagccagt tccttcgggg ccaggagtgc 1620
gtggaggaat gccgagtact gcaggggctc ccaggaggat atgtgaatgc caggcactgt 1680
40 ttgccgtgcc accctgagtg tcagcccag aatggctcag tgacctgttt tggaccggag 1740
gtgtaccagt gtgtggcctg tgcccactat aaggaccctc ccttctgcgt ggcccgtgc 1800
cccagcgtg tgaaacctga cctctctctac atgcccactt ggaagtcttc agatgaggag 1860
ggcgcatgcc agccttgccc catcaactgc acccactcct gtgtggacct ggatgacaag 1920
ggctgcccgg ccgagcagag agccagccct ctgacgtcca tcgtctctgc ggtggttggc 1980
45 attctgctgg tctgtgtctt gggggtggtc tttgggatcc tcatcaagcg acggcagcag 2040
aagatccgga agtacacgat gcggagactg ctgcaggaaa cggagctggt ggagccgctg 2100
acacctagcg gagcagtgcc caaccaggcg cagatgcgga tcctgaaaga gacggagctg 2160
aggaaggtga aggtgcttgg atctggcgct tttggcacag tctacaaggg catctggatc 2220
cctgatgggg agaattgtga aattccagtg gccatcaaag tgttgaggga aaacacatcc 2280
50 cccaaagcca acaagaaat cttagacgaa gcatacgtga tggctgggtg gggctcccca 2340
tatgtctccc gccttctggg catctgcctg acatccacgg tgcagctggt gacacagctt 2400
atgccctatg gctgcctctt agaccatgtc cgggaaaacc gcggacgcct gggctcccag 2460
gacctgctga actggtgtat gcagattgcc aaggggatga gctacctgga ggatgtgcgg 2520
ctcgtacaca gggacttggc cgtctcggaac gtgctggtca agagtccaa ccatgtcaaa 2580
55 attacagact tcgggctggc tcggctgctg gacattgacg agacagagta ccagtcagat 2640
gggggcaagg tccccatcaa gtggagtcca ttctccgccc gcggttcacc 2700
caccagagtg atgtgtggag ttatggtgtg actgtgtggg agctgatgac ttttggggcc 2760
aaaccttacg atgggatccc agcccgggag atccctgacc tgctggaaaa gggggagcgg 2820
ctgccccagc cccccatctg caccattgat gtctacatga tcatgggtcaa atgttggatg 2880
60 attgactctc aatgtcggcc aagattccgg gagttggtgt ctgaattctc ccgcatggcc 2940
agggaccccc agcgctttgt ggtcatccag aatgaggact tgggcccagc cagtcccttg 3000
gacagcacct tctaccgctc actgctggag gacgatgaca tgggggacct ggtggatgct 3060

		gaggagtatc	tggtagccca	gcagggtctc	ttctgtccag	accctgcccc	gggcgtggtg	3120
		ggcatggtcc	accacaggca	ccgcagctca	tctaccagga	gtggcggttg	ggacctgaca	3180
		ctagggctgg	agccctctga	agaggaggcc	cccagggtctc	cactggcacc	ctccgaaggg	3240
		gctggctccg	atgtatttga	tggtgacctg	ggaatggggg	cagccaaggg	gctgcaaagc	3300
5		ctccccacac	atgaccccag	ccctctacag	cgttacagtg	aggaccccac	agtacccctg	3360
		ccctctgaga	ctgatggcta	cgttgcccc	ctgacctgca	gccccagcc	tgaatatgtg	3420
		aaccagccag	atgttcggcc	ccagccccct	tcgccccgag	agggccctct	gcttgcctgc	3480
		cgacctgctg	gtgccactct	ggaaaggggc	aagactctct	ccccagggaa	gaatgggggtc	3540
10		gtcaaagacg	tttttgctt	tgggggtgcc	gtggagaacc	ccgagctact	gacaccccag	3600
		ggaggagctg	ccctcagacc	ccacctcctc	ctgccttca	gcccagcctt	cgacaacctc	3660
		tattactggg	accaggaccc	accagagcgg	ggggctccac	ccagcacctt	caaagggaca	3720
		cctacggcag	agaaccacaga	gtacctgggt	ctggacgtgc	cagtgtga		3768
15		<210> 53						
		<211> 1986						
		<212> DNA						
		<213> Homo sapiens						
20		<300>						
		<302> ERBB3						
		<310> XM006723						
		<400> 53						
25		atgcacaact	tcagtgtttt	ttccaatttg	acaaccattg	gaggcagaag	cctctacaac	60
		cggggcttct	cattgttgat	catgaagaac	ttgaatgtca	catctctggg	cttccgatcc	120
		ctgaaggaaa	ttagtgctgg	gcgtatctat	ataagtgcc	ataggcagct	ctgctaccac	180
		cactctttga	actggaccaa	ggtgcttcgg	gggcctacgg	aagagcgact	agacatcaag	240
30		cataatcgcc	cgcgcagaga	ctgcgtggca	gagggcaaag	tgtgtgacc	actgtgctcc	300
		tctgggggat	gctggggccc	aggccctggt	cagtgcctgt	cctgtcgaaa	ttatagccga	360
		ggaggtgtct	gtgtgaccca	ctgcaacttt	ctgaatgggg	agcctcgaga	atttgcccat	420
		gaggccgaat	gcttctcctg	ccacccgaa	tgccaaccca	tggagggcac	tgccacatgc	480
		aatggctcgg	gctctgatac	ttgtgtctca	tgtgcccatt	ttcgagatgg	gccccactgt	540
35		gtgagcagct	gcccccatgg	agtcctaggt	gccaaaggcc	gatacttgg	gtaccacgat	600
		gttcagaatg	aatgtcggcc	ctgccatgag	aactgcaccc	aggggtgtaa	aggaccagag	660
		cttcaagact	gtttaggaca	aacactgggt	ctgatcggca	aaacccatct	gacaatggct	720
		ttgacagtga	tagcaggatt	ggtagtgatt	ttcatgatgc	tgggcggcac	ttttctctac	780
		tggcgtgggg	gccggattca	gaataaaaagg	gctatgaggg	gatacttgg	acggggtgag	840
40		agcatagagc	ctctggaccc	cagtgagaag	gctaacaaag	tcttggccag	aatcttcaaa	900
		gagacagagc	taaggaaagt	taaagtgtct	ggctcgggtg	tctttggaac	tgtgcacaaa	960
		ggagtgtgga	tccctgaggg	tgaatcaatc	aagattccag	tctgcattaa	agtcattgag	1020
		gacaagagtg	gacggcagag	ttttcaagct	gtgacagatc	atatgtgtgc	catgtgcagc	1080
		ctggaccatg	cccacattgt	aaggctgctg	ggactatgcc	cagggtcatc	tctgacgctt	1140
45		gtcactcaat	atttgcctct	gggttctctg	ctggatcatg	tgagacaaca	ccgggggggca	1200
		ctggggccac	agctgctgct	caactgggga	gtacaaattg	ccaaggggaat	gtactacctt	1260
		gaggaaacatg	gtatggtgca	tagaaacctg	gctgcccga	acgtgctact	caagtcaacc	1320
		agtccaggtc	aggtggcaga	ttttggtgtg	gctgacctgc	tgccctcctg	tgataagcag	1380
		ctgctataca	gtgaggccaa	gactccaatt	aagtggatgg	cccttgagag	tatccacttt	1440
50		gggaaataca	cacaccagag	tgatgtcttg	agctatggtg	tgacagtttg	ggagtgtgat	1500
		accttcgggg	cagagcccta	tgcagggtta	cgattggctg	aagtaccaga	cctgctagag	1560
		aaggggggagc	ggttggcaca	gccccagatc	tgcacaaattg	atgtctacat	ggtgatggct	1620
		aagtgttgg	tgattgatga	gaacattcgc	ccaaccttta	aagaactagc	caatgagttc	1680
		accaggatgg	cccagagacc	accacggtat	ctggtcataa	agagagagag	tgggcctgga	1740
		atagcccctg	ggccagagcc	ccatgggtctg	acaaacaaga	agctagagga	agtagagctg	1800
55		gagccagaac	tagacctaga	cctagacttg	gaagcagagg	aggacaacct	ggcaaccacc	1860
		acactgggct	ccgccctcag	cctaccagtt	ggaacactta	atcggccacg	tgggagccag	1920
		agccttttaa	gtccatcatc	tggatacatg	cccatgaacc	agggtaatct	tgggggttctt	1980

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
5 <302> ERBB4
<310> XM002260

<400> 54
10 atgatgtacc tgggaagaaag acgactcggt catcgggatt tggcagcccg taatgtctta 60
gtgaaatctc caaaccatgt gaaaatcaca gattttgggc tagccagact cttggaagga 120
gatgaaaaag agtacaatgc tgatggagga aagatgccaa ttaaattggat ggctctggag 180
tgtatacatt acaggaaatt caccatcag agtgacgttt ggagctatgg agttactata 240
tgggaactga tgacctttgg aggaaaaccc tatgatggaa ttccaacgcg agaaatccct 300
gattttattag agaaaggaga acgtttgcct cagcctccca tctgcactat tgacgtttac 360
15 atggtcatgg tcaaattgtt gatgattgat gctgacagta gacctaaatt taaggaactg 420
gctgctgagt ttccaaggat ggctcgagac cctcaaagat acctagtatt tcagggtgat 480
gatcgtatga agcttcccag tccaaatgac agcaagttct ttcagaatct cttggatgaa 540
gaggatttgg aagatatgat ggatgctgag gactacttgg tccctcaggc ttccaacatc 600
ccacctccca tctatacttc cagagcaaga attgactcga ataggagtga aattggacac 660
20 agccctcctc ctgcctacac ccccatgtca ggaaaccagt ttgtataccg agatggaggt 720
tttgctgctg aacaaggagt gtctgtgccc tacagagccc caactagcac aattccagaa 780
gctcctgtgg cacagggtgc tactgctgag atttttgatg actcctgctg taatggcacc 840
ctacgcaagc cagtggcacc ccatgtccaa gaggacagta gcaccagag gtacagtgtc 900
gacccaccg tgtttgcccc agaacggagc ccacgaggag agctggatga ggaagggtac 960
25 atgactccta tgcgagacaa acccaaacia gaatacctga atccagtga ggagaaccct 1020
tttgtttctc ggagaaaaaa tggagacctt caagcattgg ataatcccga atatcacaat 1080
gcattccaat gtccacccaa ggccgaggat gagtatgtga atgagccact gtacctcaac 1140
acctttgcca acaccttggg aaaagctgag tactgaaga acaacatact gtcaatgcc 1200
gagaaggcca agaaagcgtt tgacaaccct gactactgga accacagcct gccacctcgg 1260
30 agcacccttc agcaccaga ctacctgcag gactacagca caaaatattt ttataaacag 1320
aatgggcgga tccggcctat tgtggcagat aatcctgaat acctctctga gttctccctg 1380
aagccaggca ctgtgctgcc gcctccacct tacagacacc ggaatactgt ggtgtaa 1437

35 <210> 55
<211> 627
<212> DNA
<213> Homo sapiens

40 <300>
<302> FGF10
<310> NM004465

<400> 55
45 atgtggaaat ggatactgac acattgtgcc tcagcctttc cccacctgcc cggctgctgc 60
tgctgctgct ttttgttget gttcttgggt tcttccgtcc ctgtcacctg ccaagccctt 120
ggtcaggaca tgggtgtcacc agaggccacc aactcttctt cctcctcctt ctctctcct 180
tccagcgctg gaaggcatgt gcggagctac aatcaccttc aaggagatgt ccgctggaga 240
aagctattct ctttcaccaa gtactttctc aagattgaga agaacgggaa ggtcagcggg 300
50 accaagaagg agaactgccc gtacagcatc ctggagataa catcagtaga aatcggagtt 360
gttgccgtca aagccattaa cagcaactat tacttagcca tgaacaagaa ggggaaactc 420
tatggctcaa agaatttaa caatgactgt aagctgaagg agaggataga ggaaaaatga 480
tacaatacct atgcatcatt taactggcag cataatggga ggcaaatgta tgtggcattg 540
aatggaaaaa gagctccaag gagaggacag aaaacacgaa ggaaaaacac ctctgctcac 600
55 tttcttccaa tgggtgtaca ctcatag 627

60 <210> 56
<211> 679
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF11
 <310> XM008660

5 <400> 56
 aatggcgcg ctggccagta gcctgatccg gcagaagcgg gaggtccgag agccccgggg 60
 cagccggcgg gtgtcggcgc agcggcgcgt gtgtccccgc ggcaccaagt ccctttgcca 120
 gaagcagctc ctcatcctgc tgtccaaggt ggcactgtgc ggggggcggc ccgcgcggcc 180
 ggaccgcggc cgggagcctc agctcaaagg catcgtcacc aaactgttct gccgccaggg 240
 10 tttctacctc caggcgaatc ccgacggaag catccagggc accccagagg ataccagctc 300
 cttcaccac ttcaacctga tccctgtggg cctccgtgtg gtcaccatcc agagcgccaa 360
 gctgggtcac tacatggcca tgaatgctga gggactgctc tacagttcgc cgcatttcac 420
 agctgagtgt cgctttaagg agtgtgtctt tgagaattac tacgtcctgt acgcctctgc 480
 tctctaccgc cagcgtcgtt ctggccgggc ctggtacctc ggcctggaca aggagggcca 540
 15 ggtcatgaag ggaaaccgag ttaagaagac caaggcagct gcccactttc tgcccaagct 600
 cctggagggtg gccatgtacc aggagccttc tctccacagt gtccccgagg cctccccctc 660
 cagteccccct gccccctga 679

20 <210> 57
 <211> 732
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25 <300>
 <302> FGF12
 <310> NM021032

30 <400> 57
 atggctgagg cgatagccag ctcccttgatc cggcagaagc ggcaggcgag ggagtccaac 60
 agcgaccgag tgtcggcctc caagcgccgc tccagcccca gcaaagacgg gcgctccctg 120
 tgcgagaggc acgtcctcgg ggtgttcagc aaagtgcgct tctgcagcgg ccgcaagagg 180
 ccggtgaggc ggagaccaga accccagctc aaagggattg tgacaagggtt attcagccag 240
 cagggatact tcctgcagat gcaccagat ggtaccattg atgggaccaa ggacgaaaac 300
 35 agcgactaca ctctcttcaa tctaattccc gtgggcctgc gtgtagtggt catccaagga 360
 gtgaaggcta gcctctatgt ggccatgaat ggtgaaggct atctctacag ttcagatggt 420
 ttcactccag aatgcaaatt caaggaatct gtgtttgaaa actactatgt gatctattct 480
 tccacactgt accgccagca agaatacaggc cgagcttggt ttctgggact caataaagaa 540
 ggtcaaatga tgaaggggaa cagagtgaag aaaaccaagc cctcatcaca ttttgtaccg 600
 40 aaacctattg aagtgtgtat gtacagagaa ccatcgctac atgaaattgg agaaaaacaa 660
 gggcgttcaa ggaaaagttc tggaacacca accatgaatg gaggcaaagt tgtgaatcaa 720
 gattcaacat ag 732

45 <210> 58
 <211> 738
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <300>
 <302> FGF13
 <310> XM010269

55 <400> 58
 atggcgggcg ctatcgccag ctcgctcatc cgtcagaaga ggcaagcccg cgagcgcgag 60
 aaatccaacg cctgcaagtg tgtcagcagc cccagcaaag gcaagaccag ctgcgacaaa 120
 aacaagttaa atgtcttttc ccgggtcaaa ctcttcggct ccaagaagag gcgcagaaga 180
 agaccagagc ctgagcttaa ggttatagtt accaagctat acagccgaca aggtaccac 240
 ttgcagctgc aggcggatgg aaccattgat ggcacaaaag atgaggacag cacttacact 300
 60 ctgtttaaac tcattccctgt gggctctgca gtggtggcta tccaaggagt tcaaaacaa 360
 ctgtacttgg caatgaacag tgagggatac ttgtacacct cggaactttt cacacctgag 420
 tgcaaatcca aagaatcagt gtttgaatat tattatgtga catattcatc aatgatatac 480

5 cgtcagcagc agtcaggccg aggggtggtat ctgggtctga acaaagaagg agagatcatg 540
 aaaggcaacc atgtgaagaa gaacaagcct gcagctcatt ttctgcctaa accactgaaa 600
 gtggccatgt acaaggagcc atcactgcac gatctcacgg agttctcccg atctggaagc 660
 gggaccccaa ccaagagcag aagtgtctct ggcgtgctga acggaggcaa atccatgagc 720
 cacaatgaat caacgtag 738

<210> 59
 <211> 624
 10 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF16
 15 <310> NM003868

<400> 59
 atggcagagg tggggggcgt ctctgcctcc ttggactggg atctacacgg cttctcctcg 60
 tctctgggga acgtgccctt agctgactcc ccagggtttcc tgaacgagcg cctggggcaa 120
 20 atcgagggga agctgcagcg tggctcaccg acagacttcg cccacctgaa ggggatcctg 180
 cggcgccgccc agctctactg ccgcaccggc ttccacctgg agatcttccc caacggcagc 240
 gtgcacggga cccgccacga ccacagccgc ttccggaatcc tggagtttat cagcctggct 300
 gtggggctga tcagcatccg gggagtggac tctggcctgt acctaggaat gaatgagcga 360
 ggagaactct atgggtcgaa gaaactcaca cgtgaatgtg ttttcgggga acagtttgaa 420
 25 gaaaactggt acaaacctta tgccctcaacc ttgtacaaac attcggactc agagagacag 480
 tattacgtgg ccctgaacaa agatggctca ccccgggagg gatacaggac taaacgacac 540
 cagaaattca ctacttttt acccaggcct gtagatcctt ctaagttgcc ctccatgtcc 600
 agagacctct ttcactatag gtaa 624

30 <210> 60
 <211> 651
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> FGF17
 <310> XM005316

40 <400> 60
 atgggagccg cccgcctgct gcccacctc actctgtgct tacagctgct gattctctgc 60
 tgtcaaactc agggggagaa tcaccctgtc cctaatttta accagtacgt gagggaccag 120
 ggcgccatga ccgaccagct gagcaggcgg cagatccgcg agtaccact ctacagcagg 180
 accagtggca agcacgtgca ggtcaccggg cgtcgcctct ccgccaccgc cgaggacggc 240
 45 aacaagtttg ccaagctcat agtggagacg gacacgtttg gcagccgggt tcgcatcaaa 300
 ggggctgaga gtgagaagta catctgtatg aacaagaggg gcaagctcat cgggaagccc 360
 agcgggaaga gcaaagactg cgtgttcacg gagatcgtgc tggagaacaa ctatacggcc 420
 ttccagaacg cccggcacga gggctggttc atggccttca cgcggcaggg gcggcccccgc 480
 caggcttccc gcagccgcca gaaccagcgc gagggccact tcatcaagcg cctctaccaa 540
 50 ggccagctgc ccttcccaa ccacgccgag aagcagaagc agttcgagtt tgtgggctcc 600
 gccccacccc gccggaccaaa gcgcacacgg cggccccagc ccctcacgta g 651

55 <210> 61
 <211> 624
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> FGF18
 <310> AF075292

<400> 61
 atgtattcag cgccctccgc ctgcacttgc ctgtgtttac acttcctgct gctgtgcttc 60
 caggtacagg tgctgggttc cgaggagaac gtggacttcc gcatccacgt ggagaaccag 120
 acgcgggctc gggacgatgt gagccgtaag cagctgcggc tgtaccagct ctacagccgg 180
 5 accagtggga aacacatcca ggtcctgggc cgcaggatca gtgcccgcgg cgaggatggg 240
 gacaagtatg cccagctcct agtggagaca gacaccttcg gtagtcaagt cgggatcaag 300
 ggcaaggaga cggaattcta cctgtgcatg aaccgcaaag gcaagctcgt ggggaagccc 360
 gatggcacca gcaaggagtg tgtgttcatt gagaagggtc tggagaacaa ctacacggcc 420
 ctgatgtcgg ctaagtactc cggctgggtac gtgggcttca ccaagaaggg gcggccgcgg 480
 10 aagggcccca agaccggga gaaccagcag gacgtgcatt tcatgaagcg ctaccccaag 540
 gggcagccgg agcttcagaa gcccttcaag tacacgacgg tgaccaagag gtcccgtcgg 600
 atccggccca cacaccctgc ctag 624

15 <210> 62
 <211> 651
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> FGF19
 <310> AF110400

<400> 62
 25 atgctggagcg ggtgtgtggt ggtccacgta tggatcctgg cgggcctctg gctggccgtg 60
 gccggggcgcc ccctcgccct ctccggacgg gggccccacg tgcaactacg ctggggcgac 120
 cccatccgcc tgcggcacct gtacacctcc ggccccacg ggctctccag ctgcttctctg 180
 cgcacccgtg ccgacggcgt cgtggactgc gcgcggggcc agagcgcgca cagtttctctg 240
 gagatcaagg cagtcgctct gcggaccgtg gccatcaagg gcgtgcacag cgtgcgggtac 300
 30 ctctgcatgg gcgccgacgg caagatgcag gggctgcttc agtactcggg ggaagactgt 360
 gctttcaggg aggagatccg ccagatggc tacaatgtgt accgatccga gaagcaccgc 420
 ctcccgggtc ccctgagcag tgccaaacag cggcagctgt acaagaacag aggctttctt 480
 ccactctctc atttctgccc catgctgccc atgggtcccag aggagcctga ggacctcagg 540
 ggccacttgg aatctgacat gttctcttcg cccctggaga ccgacagcat ggacccattt 600
 35 gggcttgtca ccggactgga ggccgtgagg agtcccagct ttgagaagta a 651

<210> 63
 <211> 468
 40 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 63
 45 atggctgaag gggaaatcac caccttcaca gccctgaccg agaagtttaa tctgcctcca 60
 ggggaattaca agaagcccaa actcctctac thtagcaacg gggggcactt cctgaggatc 120
 cttccggatg gcacagtgga tgggacaagg gacaggagcg accagcacat tcagctgcag 180
 ctcatgtcgg aaagcgtggg ggaggtgtat ataaagagta ccgagactgg ccagtacttg 240
 gccatggaca ccgacgggct tttatacggc tcacagacac caaatgagga atgtttgttc 300
 ctggaaaggc tggaggagaa ccattacaac acctatatat ccaagaagca tgcagagaag 360
 50 aattggtttg ttggcctcaa gaagaatggg agctgcaaac gcggtcctcg gactcactat 420
 ggccagaaaag caatcttgtt tctccccctg ccagtctctt ctgattaa 468

<210> 64
 55 <211> 636
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 60 <302> FGF20
 <310> NM019851

<400> 64
 atggctccct tagccgaagt cgggggcttt ctgggcggcc tggagggtt gggccagcag 60
 gtgggttcgc atttcctgtt gcctcctgcc ggggagcggc cgccgctgct gggcgagcgc 120
 5 aggagcgcgg cggagcggag cgcgcgcggc gggccggggg ctgcgagctt ggcgcacctg 180
 cacggcatcc tgcgcgcggc gcagctctat tgccgcaccg gcttccacct gcagatcctg 240
 cccgacggca gcgtgcaggc caccgcggcag gaccacagcc tcttcggtat cttggaattc 300
 atcagtgtgg cagtgggact ggtcagtatt agagggtgtg acagtggctt ctatcttga 360
 atgaatgaca aaggagaact ctatggatca gagaaactta cttccgaatg catctttagg 420
 gagcagtttg aagagaactg gtataacacc tattcatcta acatatataa acatggagac 480
 10 actggccgca ggtattttgt ggcacttaac aaagacggaa ctccaagaga tggcgccagg 540
 tccaagaggc atcagaaatt tacacatttc ttacctagac cagtggatcc agaaagagtt 600
 ccagaattgt acaaggacct actgatgtac acttga 636

15 <210> 65
 <211> 630
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> FGF21
 <310> XM009100

25 <400> 65
 atggactcgg acgagaccgg gttcagacac tcaggactgt gggtttctgt gctggctggg 60
 cttctgtctg gagcctgcc ggcacacccc atccctgact ccagtcctct cctgcaattc 120
 gggggccaag tccggcagcg gtacctctac acagatgatg ccagcagac agaagcccac 180
 ctggagatca gggaggatgg gacgggtggg ggcgctgctg accagagccc cgaaagtctc 240
 ctgcagctga aagccttgaa gccgggagtt attcaaactt tgggagtcaa gacatccagg 300
 30 ttctgtgcc agcggccaga tggggccctg tatggatcgc tccactttga ccctgaggcc 360
 tgcagcttcc gggagctgct tcttgaggac ggatacaatg tttaccagtc cgaagcccac 420
 ggccctccgc tgcacctgcc agggacaacag tccccacacc gggaccctgc accccgagga 480
 ccagctcgct tctgcccact accaggcctg cccccgcac tcccgagcc acccggaatc 540
 ctggccccc agcccccca tgtgggctcc tcggaccctc tgagcatggg gggaccctcc 600
 35 cagggccgaa gccccagcta cgcttctga 636

40 <210> 66
 <211> 513
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45 <300>
 <302> FGF22
 <310> XM009271

50 <400> 66
 atgcgcggcc gcctgtggct gggcctggcc tggctgctgc tggcgggggc gccggacgcc 60
 gcgggaaccc cgagcgcgtc gcggggaccg cgagctacc cgacactgga gggcgacgtg 120
 cgctggcggc gcctcttctc ctccactcac ttcttctgct gcgtggatcc cggcgccgc 180
 gtgcagggca cccgctggcg ccacggccag gacagcatcc tggagatccg ctctgtacac 240
 gtgggcgtcg tggcatcaa agcagtgtcc tcaggcttct acgtggccat gaaccgccc 300
 ggccgcctct acgggtgcg actctacacc gtggactgca ggttccggga gcgcacgaa 360
 gagaacggcc acaacaccta cgctcacag cgctggcgcc gcccgggcca gcccatgttc 420
 55 ctggcgctgg acaggagggg ggggccccgg ccaggcgggc ggacgcggcg gtaccacctg 480
 tccgcccact tcctgcccgt cctggtctcc tga 513

60 <210> 67
 <211> 621
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
<302> FGF4
<310> NM002007

5

<400> 67
atgtcggggc cggggacggc cgcggtagcg ctgctcccgg cggtcctgct ggccttgctg 60
gcgccctggg cggggccgagg gggcgccgcc gcacccactg caccacaacg cagctggag 120
gcccagctgg agcgccgctg ggagagcctg gtggcgctct cgttggcgcg cctgccggtg 180
10 gcagcgcagc ccaaggaggc ggccgtccag agcggcgccg gcgactacct gctgggcatc 240
aagcggctgc ggcggctcta ctgcaacgtg ggcacggtt tccacctcca ggcgctcccc 300
gacggccgca tcggcgggcg gcacgcggac acccgcgaca gcctgctgga gctctcgccc 360
gtggagcggg gcgtggtgag catcttcggc gtggccagcc ggttcttcgt ggccatgagc 420
agcaagggca agctctatgg ctccgacctt ttcaccgatg agtgcacgtt caaggagatt 480
15 ctctctccca acaactacaa cgcctacgag tcctacaagt acccgggcat gttcatcgcc 540
ctgagcaaga atgggaagac caagaagggg aaccgagtggt cgcccacat gaaggtcacc 600
cacttcctcc ccaggctgtg a 621

20 <210> 68
<211> 597
<212> DNA
<213> Homo sapiens

25 <300>
<302> FGF6
<310> NM020996

<400> 68
30 atgtcccggg gaggaggacg tctgcagggc acgctgtggg ctctcgtctt cctaggcatc 60
ctagtgggca tgggtggtgcc ctgccttgca ggcacccgtg ccaacaacac gctgctggac 120
tcgaggggct ggggcaacct gctgtccagg tctcgcgagg ggctagctgg agagattgcc 180
ggggtgaact gggaaagtgg ctatttggtg gggatcaagc ggcagcggag gctctactgc 240
aacgtgggca tcggctttca cctccagggt ctccccgacg gccggatcag cgggaccac 300
35 gaggagaacc cctacagcct gctggaaatt tccactgtgg agcgaggcgt ggtgagtctc 360
tttgagtgga gaagtgcctt ctctgttgcc atgaacagta aagggaagatt gtacgcaacg 420
cccagcttcc aagaagaatg caagttcaga gaaaccctcc tgcccaacaa ttacaatgcc 480
tacgagtcag acttgtacca agggacctac attgcccctg gcaaatacgg acgggtaaa 540
cggggcagca aggtgtcccc gatcatgact gtcactcatt tccttcccag gatctaa 597

40

<210> 69
<211> 150
<212> DNA
45 <213> Homo sapiens

<300>
<302> FGF7
<310> XM007559

50

<400> 69
atgtcttggc aatgcacttc atacacaatg actaatctat actgtgatga tttgactcaa 60
aaggagaaaa gaaattatgt agttttcaat tctgattcct attcaccttt tgtttatgaa 120
tggaagctt tgtgcaaaat atacatataa 150

55

<210> 70
<211> 628
<212> DNA
60 <213> Homo sapiens

<300>

<302> FGF9

<310> XM007105

<400> 70

5 gatggctccc ttaggtgaag ttgggaacta tttcgggtgtg caggatgcgg taccgtttgg 60
gaatgtgccc gtgttgccgg tggacagccc ggttttgtta agtgaccacc tgggtcagtc 120
cgaagcaggg gggctcccca ggggacccgc agtcacggac ttggatcatt taaaggggat 180
tctcaggcgg aggcagctat actgcaggac tggatttcac ttagaaatct tccccaatgg 240
tactatccag ggaaccagga aagaccacag ccgatttggc attctggaat ttatcagtat 300
10 agcagtgggc ctggtcagca ttcgaggcgt ggacagtgga ctctacctcg ggatgaatga 360
gaagggggag ctgtatggat cagaaaaact aaccacaagag tgtgtattca gagaacagtt 420
cgaagaaaaa tgggtataata cgtactcatc aaacctatat aagcacgtgg aacttggaag 480
gcgatactat gttgcattaa ataaagatgg gaccccagga gaagggacta ggactaaacg 540
gcaccagaaa ttcacacatt ttttacctag accagtggac cccgacaaaag tacctgaact 600
15 gtataaggat attctaagcc aaagttaga 628

<210> 71

<211> 2469

20 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> FGFR1

25 <310> NM000604

<400> 71

atgtggagct ggaagtgcct cctcttcttg gctgtgctgg tcacagccac actctgcacc 60
gctaggccgt ccccgacctt gcctgaacaa gccagccct ggggagcccc tgtggaagtg 120
30 gagtccttcc tgggtccacc cggtgacctg ctgcagcttc gctgtcggct gcgggacgat 180
gtgcagagca tcaactggct gcgggacggg gtgcagctgg cggaaagcaa ccgcacccgc 240
atcacagggg agggaggtgga ggtgcaggac tccgtgcccg cagactccgg cctctatgct 300
tgcgtaacca gcagccctc gggcagtgac accacctact tctccgtcaa tgtttcagat 360
gctctcccct cctcggagga tgatgatgat gatgatgact cctcttcaga ggagaaagaa 420
35 acagataaca ccaaaccaaa ccgtatgccc gtagctccat attggacatc cccagaaaag 480
atggaaaaga aattgcatgc agtgccggct gccaaagacag tgaagttcaa atgccccttc 540
agtgggaccc caaacccac actgcgctgg ttgaaaaatg gcaaagaatt caaacctgac 600
cacagaattg gaggtacaaa ggtccgttat gccacctgga gcatcataat ggactctgtg 660
gtgccctctg acaagggcaa ctacacctgc attgtggaga atgagtagcg cagcatcaac 720
40 cacacatacc agctggatgt cgtggagcgg tcccctcacc ggccatcct gcaagcaggg 780
ttgcccgcca acaaaacagt ggccctgggt agcaacgtgg agttcatgtg taaggtgtac 840
agtgacccgc agccgcacat ccagtggcta aagcacatcg aggtgaatgg gagcaagatt 900
ggccagaca acctgcctta tgtccagatc ttgaagactg ctggagttaa taccaccgac 960
aaagagatgg aggtgcttca cttaaagaaat gtctcctttg aggacgcagg ggagtatacg 1020
45 tgcttgccgg gtaactctat cggactctcc catcactctg catggttgac cgttctggaa 1080
gccctggaag agaggccggc agtgatgacc tcgccctgtt acctggagat catcatctat 1140
tgacagggg ccttctctcat ctctgcctg gtggggtcgg tcatcgtcta caagatgaag 1200
agtgttacca agaagagtga cttccacagc agatggctg tgcaaacgct ggccaagagc 1260
atccctctgc gcagacaggt aacagtgtct gctgactcca gtgcatccat gaactctggg 1320
50 gttcttcttg ttcggccatc acggctctcc tccagtggga ctccatgct agcaggggtc 1380
tctgagtatg agcttccga agacctcgc tgggagctgc ctccggacag actggtctta 1440
ggcaaacccc tgggagaggg ctgctttggg cagggtggtg tggcagaggg tatcgggctg 1500
gacaaggaca aaccaaacg tgtgacaaa gtggctgtga agatgttgaa gtcggagcga 1560
acagagaaag acttgtcaga cctgatctca gaaatggaga tgatgaagat gatcgggaag 1620
55 cataagaata tcataacct gctggggggc tgcacgcagg atggtccctt gtatgtcatc 1680
gtggagtatg cctccaaggg caacctgcgc gagtacctgc aggcccgag gccccaggg 1740
ctggaatact gctacaaccc cagccacaac ccagaggagc agctctctc caaggacctg 1800
gtgtctctgc cctaccaggt ggcccagggc atggagtatc tggcctccaa gaagtgcata 1860
caccgagacc tggcagccag gaatgtcctg gtgacagagg acaatgtgat gaagatagca 1920
60 gactttggcc tcgcacggga cattcaccac atcgactact ataaaaagac aaccaacggc 1980
cgactgcctg tgaagtggat ggcacccgag cattattttg accggtatca caccaccag 2040
agtgatgtgt ggtctttcgg ggtgctcctg tgggagatct tcatctctgg cggctcccca 2100

	taccccggtg	tgccctgtgga	ggaacttttc	aagctgctga	aggagggtca	cgcgatggac	2160
	aagcccagta	actgcaccaa	cgagctgtac	atgatgatgc	gggactgctg	gcgatgcagt	2220
	ccctcacaga	gacccacctt	caagcagctg	gtggaagacc	tggaccgcat	cgtggccttg	2280
	acctccaacc	aggagtacct	ggacctgtcc	atgcccctgg	accagtactc	ccccagcttt	2340
5	ccgcacacgg	ggagctctac	gtgctcctca	ggggaggatt	cgtctcttc	tcatgagcgg	2400
	cggcccgagg	agccctgcct	gccccgacac	ccagcccagc	ttgccaatgg	cggactcaaa	2460
	cgccgctga						2469
10	<210> 72						
	<211> 2409						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> FGFR4						
	<310> XM003910						
	<400> 72						
20	atgcggctgc	tgctggccct	gttgggggtc	ctgctgagtg	tgccctggcc	tccagtcttg	60
	tccttgagg	cctctgagga	agtggagctt	gagccctgcc	tggctcccag	cctggagcag	120
	caagagcagg	agctgacagt	agcccttggtg	cagcctgtgc	ggctgtgctg	tgggcgggct	180
	gagcgtgggtg	gccactggta	caaggagggc	agtgcgcctg	cacctgctgg	cgtgtacgg	240
	ggctggaggg	gccgcctaga	gattgccagc	tcctacctg	aggatgctgg	ccgtacctc	300
25	tgcttggcac	gaggtcccat	gacgtcctg	cagaatctca	ccttgattac	aggtgactcc	360
	ttgacctcca	gcaacgatga	tgaggacccc	aagtcccata	gggacctctc	gaataggcac	420
	agttaccccc	agcaagcacc	ctactggaca	cacccccagc	gcattggagaa	gaaactgcac	480
	gcagtacctg	cggggaacac	cgtcaagttc	cgtgtgccag	ctgcaggcaa	ccccacgccc	540
	accatccgct	ggcttaagga	tggacaggcc	tttcatgggg	agaaccgcat	tggaggcatt	600
30	cggctgcgcc	atcagcactg	gagtcctgtg	atggagagcg	tgggtgccctc	ggaccgcggc	660
	acatacacct	gcctggtaga	gaacgctgtg	ggcagcatcc	gttataacta	cctgctagat	720
	gtgctggagc	ggtccccgca	ccggcccac	ctgcaggccg	ggctcccggc	caacaccaca	780
	gccgtgggtg	gcagcgacgt	ggagctgctg	tgcaagggtg	acagcgatgc	ccagccccac	840
	atccagtggc	tgaagcacat	cgtcatcaac	ggcagcagct	tcggagccga	cgggtttcccc	900
35	tatgtgcaag	tcctaagagc	tcagagacac	aatagctcag	aggtggaggt	cctgtacctg	960
	cggaaactgt	cagccgagga	cgcaggcgag	tacacctgcc	tcgcaggcaa	ttccatcggc	1020
	ctctcttacc	agtctgcctg	gctcacgggtg	ctgccagagg	aggaccccac	atggaccgca	1080
	gcagcgcccc	aggccaggta	tacggacatc	atcctgtacg	cgtcgggctc	cctggccttg	1140
	gctgtgctcc	tgctgtgtgc	caggctgtat	cgagggcagg	cgtctccacg	ccggcacccc	1200
40	cgcccccgcc	ccactgtgca	gaagctctcc	cgtctccctc	tggcccgcaca	gttctccctg	1260
	gagtcaggct	cttccggcaa	gtcaagctca	tccttggtac	gaggcggtcg	tctctctctc	1320
	agcggccccc	ccttgctcgc	cggcctcgtg	agtctagatc	tacctctcga	cccactatgg	1380
	gagttccccc	gggacaggct	ggtgcttggg	aagcccttag	gcgagggctg	ctttggccag	1440
	gtagtacgtg	caagagccct	tggcatggac	cctgcccggc	ctgaccaagc	cagcactgtg	1500
45	ggcgtcaaga	tgctcaaaga	caacgcctct	gacaaggacc	tggccgacct	ggtctcggag	1560
	atggagggtga	tgaagctgat	cggccgacac	aagaacatca	tcaacctgct	tgggtgtctgc	1620
	accaggaag	ggcccttgta	cgtgatcgtg	gagtgcgccg	ccaagggaaa	cctgcggggag	1680
	ttcctgcggg	cccggcgccc	cccaggcccc	gacctcagcc	ccgacggctc	tcggagcagt	1740
	gaggggcgcg	tctccttccc	agtcctggct	tcctgcgcct	accaggtggc	ccgaggcatg	1800
50	caggtatcgtg	aggtccggaa	gttctatccac	cgggacctgg	ctgcccgcga	tgtgtctgtg	1860
	actgaggaca	atgtgatgaa	gattgctgac	tttgggctgg	ccgcggcgct	ccaccacatt	1920
	gactactata	agaaaaccag	caacggccgc	ctgcctgtga	agtggatggc	gcccagaggcc	1980
	ttgttttgacc	gggtgtacac	acaccagagt	gacgtgtggt	cttttgggat	cctgctatgg	2040
	gagatcttca	ccctccgggg	ctccccgtat	cctggcatcc	cggttggagg	gctgttctcg	2100
55	ctgctgcggg	agggacatcg	gatcagccga	cccccaact	gccccccaga	gctgtacggg	2160
	ctgatgcgtg	agtgtctggca	cgcagcgccc	tcccagaggc	ctaccttcaa	gcagctggtg	2220
	gaggcgctgg	acaaggctct	gctggccgtc	tctgaggagt	acctcgacct	ccgcctgacc	2280
	ttcgggacct	attccccctc	tgggtggggac	gccagcagca	cctgctcttc	cagcgattct	2340
	gtcttcagcc	acgaccccc	gccattggga	tccagctcct	tccccttcgg	gtctgggggtg	2400
60	caqacatga						2409

<210> 73
<211> 1695
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5
<300>
<302> MT2MMP
<310> D86331

10 <400> 73
atgaagcggc cccgctgtgg ggtgccagac cagttcgggg tacgagtga agccaacctg 60
cggcggcgctc ggaagcgcta cgccctcacc gggaggaagt ggaacaacca ccactctgacc 120
tttagcatcc agaactacac ggagaagtgt ggctgggtacc actcgatgga ggcgggtgcgc 180
agggccttcc gcgtgtggga gcaggccacg cccctggtct tccaggaggt gccctatgag 240
15 gacatccggc tgcggcgaca gaaggaggcc gacatcatgg tactctttgc ctctggcttc 300
cacggcgaca gctcgccgtt tgatggcacc ggtggctttc tggcccacgc ctatttcctc 360
ggccccggcc taggcgggga caccattttt gacgcagatg agccctggac cttctccagc 420
actgacctgc atggaaacaa cctcttcctg gtggcagtg atgagctggg ccacgcgctg 480
gggctggagc actccagcaa ccccaatgcc atcatggcg cgttctacca gtggaaggac 540
20 gttgacaact tcaagctgcc cgaggacgat ctccgtggca tccagcagct ctacggtacc 600
ccagacggtc agccacagcc taccagcct ctcccactg tgacgccacg gcggccaggc 660
cggcctgacc accggccgcc ccggcctccc cagccaccac ccccagggtg gaagccagag 720
cggcccccaa agccgggccc ccagctccag ccccgagcca cagagcggcc cgaccagtat 780
ggccccaa tctgcgacgg ggactttgac acagtggcca tgcttcgcgg ggagatgttc 840
25 gtgttcaagg gccgctggtt ctggcgagtc cggcacaacc gcgtcctgga caactatccc 900
atgcccctcg ggcaacttctg gcgtgggtctg cccgggtgaca tcagtgtctg ctacgagcgc 960
caagacggtc gttttgtctt tttcaaagggt gaccgctact ggctctttcg agaagcgaac 1020
ctggagcccg gctaccacaca gccgctgacc agctatggcc tgggcatccc ctatgaccgc 1080
attgacacgg ccactctggtg ggagcccaca ggccacacct tcttcttcca agaggacagg 1140
30 tactggcgct tcaacgagga gacacagcgt ggagaccctg ggtaccccaa gccatcagt 1200
gtctggcagg ggatccctgc ctcccctaaa ggggccttcc tgagcaatga cgcagcctac 1260
acctacttct acaagggcac caaatactgg aaattcgaca atgagcgcct gcggatggag 1320
cccggctacc ccaagtccat cctgcgggac ttcattgggt gccaggagca cgtggagcca 1380
ggcccccgat ggcccagcgt ggcccggccg cccttcaacc cccacggggg tgagagccc 1440
35 ggggcgagca ggcagaggg cgacgtgggg gatggggatg gggactttgg ggcgggggtc 1500
aacaaggaca tggcagccg cgtgggtggt cagatggagg aggtggcacg gacgggtgaac 1560
gtggtgatgg tgctggtgcc actgctgctg ctgctctgct tcctgggcct cacctacgcg 1620
ctggtgcaga tgcagcgcaa ggtgcgcca cgtgtcctgc tttactgcaa gcgtcgcgtg 1680
caggagtggg tctga 1695

40
<210> 74
<211> 1824
<212> DNA
45 <213> Homo sapiens

<300>
<302> MT3MMP
<310> D85511

50 <400> 74
atgatcttac tcacattcag cactggaaga cggttggatt tcgtgcatca ttcgggggtg 60
tttttcttgc aaaccttgct ttggatttta tbtgctacag tctgcggaac ggagcagtat 120
ttcaatgtgg aggtttggtt acaaaagtac ggctaccttc caccgactga cccagaatg 180
55 tcagtgtctg gctctgcaga gacctgacg actgcccctag ctgccatgca gcagttctat 240
ggcattaaca tgacaggaag agtgacagga aacacaattg actggatgaa gaagccccga 300
tgcggtgtac ctgaccagac aagaggtagc tccaaatttc atattcgtcg aaagcgatat 360
gcattgacag gacagaaatg gcagcacaag cacatcactt acagtataaa gaacgtaact 420
ccaaaagtag gagaccctga gactcgtaa gctattcgcc gtgcctttga tgtgtggcag 480
60 aatgtaacct cttgacatt tgaagaagtt ccctacagt aattagaaaa tggcaaacgt 540
gatgtggata taaccattat ttttgcattt ggtttccatg gggacagctc tccctttgat 600
ggagagggag gatttttggc acatgcctac ttccctggac cagggaattgg aggagatacc 660

	catttttgact	cagatgagcc	atggacacta	ggaaatccta	atcatgatgg	aaatgactta	720
	tttctttag	cagtccatga	actgggacat	gctctgggat	tggagcattc	caatgacccc	780
	actgccatca	tggctccatt	ttaccagtac	atggaaacag	acaacttcaa	actacctaata	840
	gatgatttac	agggcatcca	gaagatatat	ggtccacctg	acaagattcc	tccacctaca	900
5	agacctctac	cgacagtgcc	cccacaccgc	tctattcctc	cggctgacct	aaggaaaaat	960
	gacaggccaa	aacctcctcg	gcctccaacc	ggcagaccct	cctatcccgg	agccaaaccc	1020
	aacatctgtg	atgggaactt	taacactcta	gctattcttc	gtcgtgagat	gtttgttttc	1080
	aaggaccagt	ggttttggcg	agtgagaaac	aacaggggtga	tggatggata	cccaatgcaa	1140
	attacttact	tctggcgggg	cttgccctcct	agtatcgatg	cagtttatga	aaatagcgac	1200
10	gggaattttg	tgttctttta	aggtaacaaa	tattgggtgt	tcaaggatac	aactcttcaa	1260
	cctggttacc	ctcatgactt	gataaccctt	ggaagtggaa	ttccccctca	tggtattgat	1320
	tcagccattt	ggtgggagga	cgtcgggaaa	acctatttct	tcaagggaga	cagatattgg	1380
	agatatagtg	aagaaatgaa	aacaatggac	cctggctatc	ccaagccaat	cacagtctgg	1440
	aaagggatcc	ctgaatctcc	tcaggagga	tttgtagaca	aagaaaatgg	ctttacgtat	1500
15	ttctacaaag	gaaaggagta	ttggaaattc	aacaaccaga	tactcaaggt	agaacctgga	1560
	tatccaagat	ccatcctcaa	ggattttatg	ggctgtgatg	gaccaacaga	cagagttaaa	1620
	gaaggacaca	gcccaccaga	tgatgtagac	attgtcatca	aactggacaa	cacagccagc	1680
	actgtgaaag	ccatagctat	tgtcattccc	tgcattcttg	ccttatgcct	ccttgatttg	1740
	gtttacactg	tgttccagtt	caagaggaaa	ggaacacccc	gccacatact	gtactgtaaa	1800
20	cgctctatgc	aagagtgggt	gtga				1824
	<210> 75						
	<211> 1818						
25	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<302> MT4MMP						
30	<310> AB021225						
	<400> 75						
	atgcccgcgc	gcgcagcccg	gggacccggc	ccgcgcgcgc	cagggcccg	actctcgcgc	60
	ctgccgctgc	tgccgctgcc	gctgctgctg	ctgctggcgc	tggggacccg	cgggggctgc	120
35	gccgcgcgcg	aacccgcgcg	gcgcgcgcgc	gacctcagcc	tgggagtggg	gtgggtaagc	180
	agggttcggtt	acctgcccc	ggctgacccc	acaacagggc	agctgcagac	gcaagtagag	240
	ctgtctaaag	ccatcacagc	catgcagcag	tttggtggcc	tggaggccac	cggcatcctg	300
	gacgaggcca	ccctggccct	gatgaaaacc	ccacgtgct	ccctgccaga	cctccctgtc	360
	ctgacccagg	ctgcgaggag	acgccaggct	ccagccccc	ccaagtggaa	caagagggaac	420
40	ctgtcgtgga	gggtccggac	gttcccacgg	gactcaccac	tggggcacga	cacgggtgct	480
	gcactcatgt	actacgcct	caaggctctg	agcgacattg	cgccctgaa	cttccacgag	540
	gtggcgggca	gcaccgcgca	catccagatc	gactttctca	aggccgacca	taacgacggc	600
	taccctctcg	acgcccggcg	gcaccgtgcc	cacgccttct	tcccgcggca	ccaccacacc	660
	gccgggtaca	cccaacttta	cgatgacgag	gcctggacct	tccgctctct	ggatgccac	720
45	gggatggacc	tgtttgagct	ggctgtccac	gagtttgccc	acgccattgg	gttaagccat	780
	gtggccgctg	cacactccat	catgcggccg	tactaccagg	gcccggtggg	tgaccgctg	840
	cgctacgggc	tcccctacga	ggacaagggt	cgctgtggc	agctgtacgg	tgtgcgggag	900
	tctgtgtctc	ccacggcgca	gcccaggag	cctcccctgc	tgccggagcc	cccagacaac	960
	cggctccagcg	ccccgcccag	gaaggacgtg	ccccacagat	gcagcactca	ctttgacgcg	1020
50	gtggcccaga	tccgggggtga	agctttcttc	ttcaaaggca	agtacttctg	gcggctgacg	1080
	cgggaccggc	acctgggtgc	ctgacggccg	gcacagatgc	accgcttctg	gcggggcctg	1140
	ccgctgcacc	tggacagcgt	ggacgccgtg	tacgagcgca	ccagcgacca	caagatcgct	1200
	ttctttaaag	gagacaggtg	ctgggtgttc	aaggacaata	acgtagagga	aggatacccg	1260
	cgccccgtct	ccgacttcag	cctcccgcct	ggcgcatcg	acgtgcctt	ctcctggggc	1320
55	cacaatgaca	ggacttattt	ctttaaggac	cagctgtact	ggcgctacga	tgaccacacg	1380
	aggcacatgg	accccggtca	cccccccg	agccccctgt	ggagggtgt	ccccagcacg	1440
	ctggacgacg	ccatgcgctg	gtccgacggg	gcctcctact	tcttccgtgg	ccaggagtac	1500
	tggaaagtgc	tggatggcga	gctggagggt	gcacccgggt	accacacagc	cacggcccg	1560
	gactggctgg	tgtgtggaga	ctcacaggcc	gatggatctg	tggctgcggg	cgtggacgcg	1620
60	gcagaggggc	ccgcgcgcgc	tccaggacaa	catgaccaga	gccgctcgga	ggacgggtac	1680
	gagggtctgt	catgcacctc	tggggcattc	tctcccgcg	gggcccag	cccactgggt	1740
	gctgccacca	tgctgctgct	gctgccgcca	ctgtcaccag	gcgcctctgt	gacagcgcc	1800

caggccctga cgctatga

1818

5 <210> 76
<211> 1938
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> MT5MMP
<310> AB021227

<400> 76
15 atgccgagga gccggggcgg ccgcccgcgg ccggggccgc cgcccgcgcc gccggccgcc 60
ggccaggccc cgcgctggag ccgctggcgg gtccctgggc ggctgctgct gctgctgctg 120
cccgcgctct gctgcctccc gggcgccgcg cgggcccgcg cgggcccgcg gggggcaggg 180
aaccgggagc cgggtggcgg ggccggggcg cgggcccgcg aggcggaggc gcccttcgcc 240
gggcagaact ggttaaagtc ctatggctat ctgcttcctt atgactcacg ggcatctgct 300
ctgcactcag cgaaggcctt gcagtcggca gtctccacta tgcagcagtt ttacgggagc 360
20 ccgggtcacg gtgtgttggg tcagacaacg atcgagtggg tgaagaaacc ccgatgtggg 420
gtccctgata acccccactt aagccgtagg cggagaaaca agcgcctatg cctgactgga 480
cagaagtggg ggcaaaaaca catcacctac agcattcaca actatacccc aaaagtgggt 540
gagctagaca cgcggaaagc tattcgccag gctttcgatg tgtggcagaa ggtgaccca 600
ctgacctttt aagaggtgcc ataccatgag atcaaaagt accggaagga ggcagacatc 660
25 atgatctttt ttgcttctgg ttcccatggc gacagctccc catttgatgg agaaggggga 720
ttcctggccc atgcctactt ccctggccca gggattggag gagacacca ctttgactcc 780
gatgagccat ggacgctagg aaacgccaac catgacggga acgacctctt cctgggtggc 840
gtgcatgagc tgggcccacgc gctgggactg gagcactcca gcgaccccag cgccatcatg 900
gcgcccctct accagttacat ggagacgcac aacttcaagc tgccccagga cgatctccag 960
30 ggcattccga agatctatgg acccccagcc gagcctctgg agcccacaag gccactccct 1020
acactccccg tccgcaggat ccactcacca tcggagagga aacacgagcg ccagcccagg 1080
ccccctcggc cgcccctcgg ggaccggcca tccacaccag gcaccaaacc caacatctgt 1140
gacggcaact tcaacacagt ggccctcttc cggggcgaga tgtttgtctt taaggatcgc 1200
tggttctggc gtctgcgcaa taaccgagtg caggagggct accccatgca gatcgagcag 1260
35 ttctggaagg gcctgcctgc ccgcatcgac gcagcctatg aaagggccga tgggagattt 1320
gtcttcttca aagggtgaca gtattgggtg tttaaggagg tgacgggtga gctgggttac 1380
ccccacagcc tgggggagct gggcagctgt ttgcccctg aaggcattga cacagctctg 1440
cgctgggaac ctgtgggcaa gacctacttt ttcaaaggcg agcgggtactg gcgctacagc 1500
gaggagcggc gggccacgga ccctggctac cctaagccca tcaccgtgtg gaagggcac 1560
40 ccacaggctc cccaaggagc cttcatcagc aagggaaggat attacaccta ttctacaag 1620
ggccgggact actggaagtt tgacaaccag aaactgagcg tggagccagg ctacccgcgc 1680
aacatcctgc gtgactggat gggctgcaac cagaaggagg tggagcggcg gaaggagcgg 1740
cggtgcccc aggacgacgt ggacatcatg gtgaccatca acgatgtgcc gggctccgtg 1800
aacgccgtgg ccgtggtcat cccctgcac ctgtccctct gcacctggt gctggtctac 1860
45 accatcttcc agttcaagaa caagacaggc cctcagcctg tcacctacta taagcggcca 1920
gtccaggaat ggggtgtga 1938

50 <210> 77
<211> 1689
<212> DNA
<213> Homo sapiens

55 <300>
<302> MT6MMP
<310> AJ27137

<400> 77
60 atgcggctgc ggctccggct tctggcgctg ctgcttctgc tgctggcacc gcccgcgccg 60
gccccgaagc cctcggcgca ggacgtgagc ctgggctgag actggctgac tcgctatggg 120
tacctgccgc caccacccc tggccaggcc cagctgcaga gccctgagaa gttgcgcgat 180
gcatcaaaag tcatgcagag gttcgcgggg ctgccggaga ccggccgcat ggaccaggg 240

5 acagtggcca ccatgcgtaa gccccgtgc tccctgcctg acgtgctggg ggtggcgggg 300
 ctggtcagggc ggcgtcgccg gtacgtctct agcggcagcg tgtggaagaa gcgaacctg 360
 acatggaggg tacgttcctt cccccagagc tcccagctga gccaggagac cgtgcgggtc 420
 ctcacagagc atgcccctgat ggcctggggc atggagtcag gcctcacatt tcatgaggtg 480
 gattcccccc agggccagga gcccgcacat ctcacgact ttgcccgcgc cttccaccag 540
 gacagctacc ccttcgacgg gttggggggc accctagccc atgccttctt ccctggggag 600
 caccctatct cgggggacac tcactttgac gatgaggaga cctggacttt tgggtcaaaa 660
 gacggcgagg ggaccgacct gtttgccgtg gctgtccatg agtttgcca cgcctgggc 720
 ctgggcccact cctcagcccc caactccatt atgaggccct tctaccaggg tccggtgggc 780
 10 gacctgaca agtaccgcct gtctcaggat gaccgcgatg gcctgcagca actctatggg 840
 aaggcgcccc aaaccccata tgacaagccc acaaggaaac ccctggctcc tccgccccag 900
 ccccggcct cgccacaca cagcccatcc tccccatcc ctgatcgatg tgagggcaat 960
 tttgacgcca tcgccaacat ccgaggggaa actttcttct tcaaaggccc ctggttcttg 1020
 cgctccagc cctccggaca gctggtgtcc ccgcgaccgc caccgctgca ccgcttcttg 1080
 15 gaggggtgc ccgcccaggt gaggggtgtg caggccgctt atgctcgga ccgagacggc 1140
 cgaatcctcc tctttagcgg gcccagttc tgggtgttcc aggaccgga gctggagggc 1200
 gggcgcgccg cgctcacgga gctggggctg ccccgggag aggaggtgga cgcctgttcc 1260
 tcgtggccac agaacgggaa gacctacctg gtccgcggcc ggcagtactg gcgctacgac 1320
 gagggcgccg cgcgcccgga ccccggttac cctcgcgacc tgagcctctg ggaaggcgcg 1380
 20 cccccctccc ctgacgatgt caccgtcagc aacgcaggtg acacctactt cttcaagggc 1440
 gccactact ggcgcttccc caagaacagc atcaagaccg agccggacgc ccccagccc 1500
 atggggccca actggctgga ctgccccgcc ccgagctctg gtccccgcgc cccagggccc 1560
 cccaaagcga ccccgctgtc cgaaacctgc gattgtcagt gcgagctcaa ccaggccgca 1620
 ggacgttggc ctgctcccat cccgctgctc ctcttgcccc tgctggtggg ggggtgtaggc 1680
 25 tcccgtga 1689

30 <210> 78
 <211> 1749
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> MTMP
 <310> X90925

40 <400> 78
 atgtctcccg ccccaagacc ctcccgttgt ctccctgctcc ccctgctcac gctcggcacc 60
 gcgctcgctt ccctcggttc ggcccaaagc agcagcttca gccccgaagc ctgggtacag 120
 caatatgggt acctgcctcc cggggaccta cgtaccaca cacagcgctc accccagtc 180
 ctctcagcgg ccatcgctgc catgcagaag ttttacggct tgcaagtaac aggc aaagct 240
 gatgcagaca ccatgaaggc catgaggcgc ccccgatgtg gtgttccaga caagtgtggg 300
 gctgagatca aggccaatgt tcgaaggaa cgtacgcca tccagggtct caaatggcaa 360
 cataatgaaa tcactttctg catccagaat tacaccccca aggtgggcga gtatgccaca 420
 45 tacgaggcca ttcgcaaggc gttccgcgtg tgggagagtg ccacaccact gcgcttccgc 480
 gaggtgcctt atgcctacat ccgtgagggc catgagaagc aggcgacat catgatcttc 540
 tttgccgagg gcttccatgg cgacagcacg cccttcgatg gtgagggcgg cttcctggcc 600
 catgcctact tcccaggccc caacattgga ggagacaccc actttgactc tgccgagcct 660
 tggactgtca ggaatgagga tctgaatgga aatgacatct tcctgggtggc tgtgcacgag 720
 50 ctggggccatg ccttggggct cgagcattcc agtgaccctt cggccatcat ggcacctttt 780
 taccagtggg ttgacacgga gaattttgtg ctgcccgatg atgaccgccc gggcatccag 840
 caactttatg ggggtgagtc agggttcccc accaagatgc cccctcaacc caggactacc 900
 tcccggcctt ctgttcctga taaacccaaa aacccacact atgggcccac catctgtgac 960
 gggaaactttg acaccgtggc catgctccga ggggagatgt ttgtcttcaa ggagcgctgg 1020
 55 ttctggcggg tgaggaataa ccaagtgatg gatggatacc caatgcccac tggccagttc 1080
 tggcgggggc tgcctgcgtc catcaacact gcctacgaga ggaaggatgg caaatcgtc 1140
 ttcttcaaag gagacaagca ttgggtgttt gatgaggcgt ccctggaacc tggctacccc 1200
 aagcacatta aggagctggg ccgagggctg cctaccgaca agattgatgc tgctctcttc 1260
 tggatgccca atggaaagac ctacttcttc cgtggaaaca agtactaccg tttcaacgaa 1320
 60 gagctcaggg cagtggatag cgagtacccc aagaacatca aagtctggga agggatccct 1380
 gagtctccca catgggtcatt catgggcagc gatgaagtct tcaactactt ctacaagggg 1440
 aacaaatact ggaaattcaa caaccagaag ctgaaggtag aaccgggcta ccccaagcca 1500

gccctgaggg actggatggg ctgcccacg ggaggccggc cggatgaggg gactgaggag 1560
 gagacggagg tgatcatcat tgagggtggac gaggagggcg gcggggcggt gagcgcggt 1620
 gccgtggtgc tgcccgtgct gctgctgctc ctgggtgctgg cgggtgggcct tgcagtcttc 1680
 ttcttcagac gccatgggac ccccaggcga ctgctctact gccagcgctc cctgctggac 1740
 5 aaggtctga 1749

<210> 79
 <211> 744
 10 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF1
 15 <310> XM003647

<400> 79
 atggccgcgg ccatcgctag cggcttgatc cgccagaagc ggaggcgcg ggagcagcac 60
 tgggaccggc cgtctgccag caggaggcgg agcagcccca gcaagaaccg cgggctctgc 120
 20 aacggcaacc tgggtggatat cttctccaaa gtgcgcatct tcggcctcaa gaagcgagg 180
 ttgcggcgcc aagatcccca gctcaagggt atagtaccca gggtatattg caggcaaggc 240
 tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctcgatggaa ccaaggatga cagcactaat 300
 tctacactct tcaacctcat accagtggga ctacgtgttg ttgccatcca gggagtga 360
 acagggttgt atatagccat gaatggagaa gggtacctct acccatcaga actttttacc 420
 25 cctgaatgca agtttaaaga atctgttttt gaaaattatt atgtaatcta ctcatccatg 480
 ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tggtttttgg gatataataa ggaagggcaa 540
 gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcatcttct acccaagcca 600
 ttggaagtgt ccatgtaccg agaaccatct ttgcatgatg ttggggaaac ggtcccgaag 660
 cctggggtga cgccaagtaa aagcacaagt gcgtctgcaa taatgaatgg aggcaaacca 720
 30 gtcaacaaga gtaagacaac atag 744

<210> 80
 <211> 468
 35 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF2
 40 <310> NM002006

<400> 80
 atggcagccg ggagcatcac cacgctgccc gccttgcccg aggatggcgg cagcggcgcc 60
 ttcccgcggc gccacttcaa ggaccccaag cggctgtact gcaaaaacgg gggcttcttc 120
 45 ctgcgcatcc accccgacgg ccgagttgac ggggtccggg agaagagcga ccctcacatc 180
 aagctacaac ttcaagcaga agagagagga gttgtgtcta tcaaaggagt gtgtgcta 240
 cgttacctgg ctatgaagga agatggaaga ttactggctt cttaaattgtg tacggatgag 300
 tgtttctttt ttgaacgatt ggaatctaata aactacaata cttaccggtc aaggaaatac 360
 accagtttgt atgtggcact gaaacgaact gggcagtata aacttgatc caaaacagga 420
 50 cctgggcaga aagctatact ttttcttcca atgtctgcta agagctga 468

<210> 81
 <211> 756
 55 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF23
 60 <310> NM020638

<400> 81


```

    atgtttggggg cccgcctcag gctctgggtc tgtgccttgt gcagcgtctg cagcatgagc 60
    gtcctcagag cctatcccaa tgctcccca ctgctcggct ccagctgggg tggcctgac 120
    cacctgtaca cagccacagc caggaacagc taccacctgc agatccacaa gaatggccat 180
    gtggatggcg caccocatca gaccatctac agtgccctga tgatcagatc agaggatgct 240
5    ggctttgtgg tgattacagg tgtgatgagc agaagatacc tctgcatgga ttccagaggc 300
    aacatttttg gatcacacta tttcgaccg gagaactgca gggtccaaca ccagacgctg 360
    gaaaacgggt acgacgtcta ccactctcct cagtatact tccctggtcag tctgggccc 420
    gcgaagagag ccttcctgcc aggcataaac ccacccccgt actcccagtt cctgtcccgg 480
    aggaacgaga tccccctaatt cactttcaac acccccatac caggcgaggc caccggagc 540
10    gccgaggacg actcggagcg ggacccccctg aacgtgctga agccccgggc ccggatgacc 600
    ccggccccgg cctcctgttc acaggagctc ccgagcgccg aggacaacag cccgatggcc 660
    agtgacccat taggggtggg caggggaggc cgagtgaaca cgcacgctgg ggggaacggg 720
    ccggaaggct gccgccccct cccaagttc atctag 756

15    <210> 82
        <211> 720
        <212> DNA
        <213> Homo sapiens

20    <300>
        <302> FGF3
        <310> NM005247

25    <400> 82
    atgggcctaa tctggctgct actgctcagc ctgctggagc ccggctggcc cgcagcgggc 60
    cctggggcgc gggtgcggcg cgatgcgggc ggccgtggcg gcgtctacga gcaccttggc 120
    ggggcgcccc ggcgccgcaa gctctactgc gccacgaagt accacctcca gctgcacccg 180
    agcggcccgcg tcaacggcag cctggagaac agcgccctaca gtatttttga gataacggca 240
30    gtggagggtg gcattgtggc catcaggggt ctcttctccg ggcggtacct ggccatgaac 300
    aagaggggac gactctatgc ttcggagcac tacagcgccg agtgcgagtt tgtggagcgg 360
    atccacgagc tgggctataa tacgtatgcc tcccggtgtg accggacggg gtctagtacg 420
    cctggggccc gccggcagcc cagcgccgag agactgtggg acgtgtctgt gaacggcaag 480
    ggccggcccc gcaggggctt caagaccgcg cgcacacaga agtcctccct gttcctgccc 540
35    cgcgtgctgg accacaggga ccacgagatg gtgcggcagc tacagagtgg gctgcccaga 600
    ccccctggta aggggggtcca gcccgacgg cggcggcaga agcagagccc ggataacctg 660
    gagccctctc acgttcaggc ttcgagactg ggctcccagc tggaggccag tgcgcactag 720

40    <210> 83
        <211> 807
        <212> DNA
        <213> Homo sapiens

45    <300>
        <302> FGF5
        <310> NM004464

    <400> 83
50    atgagcttgt ccttctctct cctcctcttc ttcagccacc tgatcctcag cgctggggct 60
    cagggggaga agcgtctcgc ccccaaaggg caaccggac ccgctgccac tgataggaac 120
    cctataggct ccagcagcag acagagcagc agtagcgcta tgtcttctc ttctgcctcc 180
    tctcccccg cagcttctct gggcagccaa ggaagtggct tggagcagag cagtttccag 240
    tggagccccct cggggcgccg gaccggcagc ctctactgca gagtgggcat cggtttccat 300
55    ctgcagatct acccgatgg caaagtcaat ggatcccacg aagccaatat gtaagtgtt 360
    ttggaaatat ttgctgtgtc tcaggggatt gttagaatac gaggagtgtt cagcaacaaa 420
    ttttttagcga tgtcaaaaaa aggaaaactc catgcaagtg ccaagttcac agatgactgc 480
    aagttcaggg agcgttttca agaaaatagc tataatacct atgcctcagc aatacataga 540
    actgaaaaaa cagggcgagg gtggtatgtt gccctgaata aaagaggaaa agccaaacga 600
60    ggggtgcagc cccgggttaa accccagcat atctctacc attttcttcc aagattcaag 660
    cagtcggagc agccagaact ttctttcacg gttactgttc ctgaaaagaa aaatccacct 720
    agccctatca agtcaaagat tcccccttct gcacctcgga aaaataccaa ctcagtgaag 780

```

tacagactca agtttcgctt tggataa

807

5 <210> 84
 <211> 649
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10 <300>
 <302> FGF8
 <310> NM006119

<400> 84
 15 atgggcagcc cccgctccgc gctgagctgc ctgctgttgc acttgctggt cctctgcctc 60
 caagcccagg taactgttca gtcctcacct aatttttacac agcatgtgag ggagcagagc 120
 ctggtgacgg atcagctcag ccgcccgcctc atccggacct accaactcta cagccgcacc 180
 agcgggaagc acgtgcaggc cctggccaac aagcgcacat acgcatggc agaggacggc 240
 gaccccttcg caaagctcat cgtggagacg gacacctttg gaagcagagt tcgagtcgga 300
 ggagccgaga cgggcctcta catctgcatg aacaagaagg ggaagctgat cgccaagagc 360
 20 aacggcaaa gcaaggactg cgtcttcacg gagattgtgc tggagaacaa ctacacagcg 420
 ctgcagaatg ccaagtacga gggctgggtac atggcccttca cccgcaaggg ccggccccgc 480
 aagggtctca agacgcggca gcaccagcgt gaggtccact tcatgaagcg gctgcccccg 540
 ggccaccaca ccaccgagca gagcctgcgc ttcgagttcc tcaactaccg gcccttcacg 600
 cgcagcctgc gcggcagcca gaggacttgg gccccggaac cccgatagg 649
 25

<210> 85
 <211> 2466
 <212> DNA
 30 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGFR2
 <310> NM000141

35 <400> 85
 atggtcagct ggggtcgttt catctgcctg gtcgtggtca ccatggcaac cttgtccctg 60
 gcccgccct ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc 120
 40 aaataccaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgcgc caggggagtc gctagaggtg 180
 cgctgcctgt tgaagatgc cgcctgtatc agttggacta aggatggggg gcacttgggg 240
 cccaacaata ggacagtgtc tattggggag tacttgaga taaaggcgcc caccgctaga 300
 gactccggcc tctatgcttg tactgccagt aggactgtag acagtgaac ttggtacttc 360
 atggtgaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgatg aggatgacac cgatggtgcg 420
 gaagattttg tcagtgaaga cagtaacaac aagagagcac catactggac caacacagaa 480
 45 aagatggaaa agcggctcca tgctgtgcct gcggccaaca ctgtcaagtt tcgctgcccc 540
 gccgggggga acccaatgcc aaccatgcgg tggctgaaaa acgggaagga gtttaagcag 600
 gagcatcgca ttggaggcta caaggtacga aaccagcact ggagcctcat tatggaaagt 660
 gtggtcccat ctgacaaggg aaattatacc tgtgtggtgg agaataaata cgggtccatc 720
 aatcacacgt accacctgga tgttgtggag cgatcgctc accggcccat cctccaagcc 780
 50 ggactgcccgt caaatgcctc cacagtggtc ggaggagacg tagagtttgt ctgcaagggt 840
 tacagtgatg ccagcccca catccagtgg atcaagcagc tggaaaagaa cggcagtaaa 900
 tacggggccg acgggctgcc ctacctcaag gttctcaagg ccgccggtgt taacaccacg 960
 gacaaagaga ttgaggttct ctatattcgg aatgtaaact ttgaggacgc tggggaatat 1020
 acgtgcttgg cgggtaattc tattgggata tcttttcaact ctgcatgggt gacagttctg 1080
 55 ccagcgccctg gaagagaaaa ggagattaca gcttccccag actacctgga gatagccatt 1140
 tactgcatag gggctcttct aatgcctgt atggtggtaa cagtcacct gtgccgaatg 1200
 aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccagccgg ctgtgcacaa gctgaccaa 1260
 cgtatcccc tgcgagagca ggtaacagtt tcggctgagt ccagctcctc catgaactcc 1320
 aacaccccg tggtgaggat aacaacacgc ctctcttcaa cggcagacac ccccatgctg 1380
 60 gcaggggtct ccgagtatga acttcagag gacccaaat gggagtttcc aagagataag 1440
 ctgacactgg gcaagccctt gggagaagg tgccttgggc aagtgggtcat ggcggaagca 1500
 gtgggaattg acaaagacaa gcccaaggag gcggtcaccg tggccgtgaa gatgttgaaa 1560

	gatgatgcc	cagagaaaga	cctttctgat	ctggtgtcag	agatggagat	gatgaagatg	1620
	attgggaaac	acaagaatat	cataaatctt	cttggagcct	gcacacagga	tgggcctctc	1680
	tatgtcatag	ttgagtatgc	ctctaaaggg	aacctccgag	aatacctccg	agcccggagg	1740
	ccaccggga	tggagtactc	ctatgacatt	aaccgtgttc	ctgaggagca	gatgaccttc	1800
5	aaggacttgg	tgtcatgcac	ctaccagctg	gccagaggca	tggagtactt	ggcttcccaa	1860
	aaatgtattc	atcgagattt	agcagccaga	aatgttttgg	taacagaaaa	caatgtgatg	1920
	aaaatagcag	actttggact	cgccagagat	atcaacaata	tagactatta	caaaaagacc	1980
	accaatgggc	ggcttccagt	caagtggatg	gctccagaag	ccctgtttga	tagagtatac	2040
	actcatcaga	gtgatgtctg	gtccttcggg	gtgttaatgt	gggagatctt	cactttaggg	2100
10	ggctcgccct	accaggggat	tccgtggag	gaacttttta	agctgctgaa	ggaaggacac	2160
	agaatggata	agccagccaa	ctgcaccaac	gaactgtaca	tgatgatgag	ggactgttgg	2220
	catgcagtgc	cctcccagag	accaacgttc	aagcagttgg	tagaagactt	ggatcgaatt	2280
	ctcactctca	caaccaatga	ggaatacttg	gacctcagcc	aacctctcga	acagtattca	2340
	cctagttacc	ctgacacaag	aagttcttgt	tcttcaggag	atgattctgt	tttttctcca	2400
15	gaccccatgc	cttacgaacc	atgccttcct	cagtatccac	acataaacgg	cagtgttaaa	2460
	acatga						2466
	<210> 86						
20	<211> 2421						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
25	<302> FGFR3						
	<310> NM000142						
	<400> 86						
	atgggcgccc	ctgcctgcgc	cctcgcgctc	tgcgtggccg	tggccatcgt	ggccggcgcc	60
30	tcctcggagt	ccttggggac	ggagcagcgc	gtcgtggggc	gagcggcaga	agtcggggc	120
	ccagagcccc	gccagcagga	gcagttggtc	ttcggcagcg	gggatgctgt	ggagctgagc	180
	tgtccccgcg	ccgggggtgg	tcccatgggg	cccactgtct	gggtcaagga	tggcacaggg	240
	ctggtgccct	cggagcgtgt	cctggtgggg	ccccagcggc	tgcaggtgct	gaatgcctcc	300
	cacgaggact	ccggggccta	cagctgcccg	cagcggctca	cgcagcgctt	actgtgccac	360
35	ttcagtgtgc	gggtgacaga	cgctccatcc	tcgggagatg	acgaagacgg	ggaggacgag	420
	gctgaggaca	caggtgtgga	cacagggggc	ccttactgga	cacggcccga	gcggatggac	480
	aagaagctgc	tggcgtgccc	ggccgccaac	accgtccgct	tccgctgccc	agccgctggc	540
	aacccacttc	cctccatctc	ctggctgaag	aacggcaggg	agttccgcgg	cgagcaccgc	600
	attggaggca	tcaagctgcg	gcacagcagc	tggagcctgg	tcatggaaag	cgtggtgccc	660
40	tcggaccgcg	gcaactacac	ctgcgtcgctg	gagaacaagt	ttggcagcat	ccggcagacg	720
	tacacgctgg	acgtgctgga	gcgtcccccg	caccggccca	tctgcaggc	ggggctgccc	780
	gccaaaccaga	cggcgtgctg	gggcagcgac	gtggagtcc	actgcaagg	gtacagtgc	840
	gcacagcccc	acatccagtg	gctcaagcac	gtggaggtga	acggcagcaa	gggtggcccc	900
	gacggcacac	cctacgttac	cgtgctcaag	acggcgggcg	ctaaccacc	cgacaaggag	960
45	ctagaggttc	tctccttgca	caacgtcacc	tttgaggacg	ccggggagta	cacctgcctg	1020
	gcgggcaatt	ctattgggtt	ttctcatcac	tctgcgtggc	tgggtggtgt	gccagccgag	1080
	gaggagctgg	tggaggtgta	cgaggcgggc	agtgtgtatg	caggcatcct	cagctacggg	1140
	gtgggcttct	tcctgttcat	cctggtgggtg	gcggctgtga	cgctctgccc	cctgcgcagc	1200
	cccccaaga	aaggcctggg	ctccccacc	gtgcacaaga	tctcccgtct	cccgtcgaag	1260
50	cgacagggtg	ccctggagtc	caacgcgtcc	atgagctcca	acacaccact	ggtgcgcac	1320
	gcaaggctgt	cctcagggga	gggccccacg	ctggccaatg	tctccgagct	cgagctgcct	1380
	gccgaccca	aatgggagct	gtctcggggc	cggctgaccc	tgggcaagcc	ccttggggag	1440
	ggctgcttcg	gccaggtgg	catggcggag	gccatcgcca	ttgacaagga	ccggggcgcc	1500
	aagctgtgta	ccgtagccgt	gaagatgctg	aaagacgatg	ccactgacaa	ggactgtctg	1560
55	gacctggtgt	ctgagatgga	gatgatgga	atgatcgga	aacacaaaa	catcatcaac	1620
	ctgctggggc	cctgcacgca	gggcggggcc	ctgtacgtgc	tgggtggagta	cgcggccaag	1680
	ggtaacctgc	gggagtctct	gcgggcgcgg	cggcccccg	gcctggacta	ctccttcgac	1740
	acctgcaagc	cgcccagga	gcagctcacc	ttcaaggacc	tgggtgtcctg	tgccctaccg	1800
	gtggccccgg	gcattggagta	cttggcctcc	cagaagtgc	tccacaggga	cctggctgcc	1860
60	cgaatgtgtc	tggtgaccga	ggacaacgtg	atgaagatcg	cagacttcgg	gctggcccg	1920
	gacgtgcaca	acctcgacta	ctacaagaag	acaaccaacg	gccggctgcc	cgtgaagtgg	1980
	atggcgccctg	aggccttggt	tgaccgagtc	tacactcacc	agagtgcagt	ctggctcctt	2040

5	ggggctctgc	tctgggagat	cttcacgctg	gggggctccc	cgtaccccg	catacctgtg	2100
	gaggagctct	tcaagctgct	gaaggaggcg	caccgcatgg	acaagcccg	caactgcaca	2160
	cacgacctgt	acatgatcat	gcgggagtg	tggcatgccg	cgccctccca	gaggcccacc	2220
	ttcaagcagc	tggaggagga	cctggaccgt	gtcctttacc	tgacgtccac	cgacgagtag	2280
	ctgggacctg	cgggcgcttt	cgagcagtag	tccccgggtg	gccaggacac	ccccagctcc	2340
	agctcctcgt	gggacgactc	cgtgtttgcc	cacgacctgc	tgcccccg	cccacccagc	2400
	agtgggggct	cgcgagcgtg	a				2421
10	<210>	87					
	<211>	2102					
	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
15	<300>						
	<302>	HGF					
	<310>	E08541					
	<400>	87					
20	atgcagaggg	acaaaggaaa	agaagaaata	caattcatga	attcaaaaaa	tcagcaaaga	60
	ctacccta	caaaatagat	ccagcactga	agataaaaa	caaaaaagtg	aatactgcag	120
	accaatgtgc	taatagatgt	actaggaata	aaggacttcc	attcacttgc	aaggcttttg	180
	tttttgataa	agcaagaaaa	caatgcctct	ggttccccct	caatagcatg	tcaagtggag	240
	tgaaaaaaga	atttggccat	gaatttgacc	tctatgaaaa	caaagactac	attagaaact	300
25	gcatcattgg	taaaggacgc	agctacaagg	gaacagtatc	tatcactaag	agtggcatca	360
	aatgtcagcc	ctggagttcc	atgataccac	acgaacacag	ctttttgcct	tcgagctatc	420
	ggggtaaaga	cctacaggaa	aactactgtc	gaaatcctcg	aggggaagaa	gggggaccct	480
	ggtgtttcac	aagcaatcca	gaggtacgct	acgaagtctg	tgacattcct	cagtgttcag	540
	aagttgaatg	catgacctgc	aatggggaga	gttatcgagg	tctcatggat	catacagaat	600
30	caggcaagat	ttgtcagcgc	tgggatcatc	agacaccaca	ccggcacaaa	ttcttgccctg	660
	aaagatatcc	cgacaagggc	tttgatgata	attattgccg	caatcccgat	ggccagccga	720
	ggccatgggtg	ctatactcct	gaccctcaca	cccgttgga	gtactgtgca	attaaaacat	780
	gcgctgacaa	tactatgaat	gacactgatg	ttcctttgga	aacaactgaa	tgcatccaag	840
	gtcaaggaga	aggctacagg	ggcactgtca	ataccatttg	gaatggaatt	ccatgtcagc	900
35	gttgggattc	tcagtatcct	cacgagcatg	acatgactcc	tgaaaatttc	aagtgcgaagg	960
	acctacgaga	aaattactgc	cgaaatccag	atgggtctga	atcaccctgg	tgttttacc	1020
	ctgatccaaa	catccgagtt	ggctactgct	cccaaattcc	aaactgtgat	atgtcacatg	1080
	gacaagattg	ttatcgtggg	aatggcaaaa	attatatggg	caacttatcc	caaacaagat	1140
	ctggactaac	atgttcaatg	tgggacaaga	acatggaaga	cttacatcgt	catatcttct	1200
40	gggaaccaga	tgcaagtaag	ctgaatgaga	attactgccg	aaatccagat	gatgatgctc	1260
	atgggacctg	gtgctacacg	ggaaatccac	tcatctcttg	ggattattgc	cctattttct	1320
	cttgtgaagg	tgataccaca	cctacaatag	tcaattttag	ccatcccgta	atatcttggtg	1380
	gcaaaaggaa	acaattgcga	gtgtgaaatg	ggattccaac	acgaacaaac	ataggatgga	1440
	tggttagttt	gagatacaga	aataaacata	tctgcggagg	atcattgata	aaggagagtt	1500
45	gggttccttac	tgcacgacag	tgtttcctct	ctcgagactt	gaaagattat	gaagcttggc	1560
	ttggaattca	tgatgtccac	ggaagaggag	atgagaaatg	caaacagggt	ctcaatgttt	1620
	ccagctgggt	atatggccct	gaaggatcag	atctgggtttt	aatgaagctt	gccaggccctg	1680
	ctgtcctgga	tgattttggt	agtacgattg	atttacctaa	ttatggatgc	acaattcctg	1740
	aaaagaccag	ttgcagtgtt	tatggctggg	gctacactgg	attgatcaac	tatgatggcc	1800
50	tattacgagt	ggcacatctc	tatataatgg	gaaatgagaa	atgcagccag	catcatcgag	1860
	ggaagggtgac	tctgaatgag	tctgaaatat	gtgtgtgggc	tgaaaagatt	ggatcgggac	1920
	catgtgaggg	ggattatggt	ggcccaacttg	tttgtgagca	acataaaaatg	agaatgggtc	1980
	ttggtgtcat	tgttcctggt	cgtggatgtg	ccattccaaa	tcgtcctggt	atttttgtcc	2040
	gagtagcata	ttatgcacaa	tggatacaca	aaattatattt	aacatataag	gtaccacagt	2100
55	ca						2102
	<210>	88					
	<211>	360					
	<212>	DNA					
60	<213>	Homo sapiens					

<300>
 <302> ID3
 <310> XM001539

5 <400> 88
 atgaaggcgc tgagcccggt ggcgggctgc tacgaggcgg tgtgctgcct gtcggaacgc 60
 agtctggcca tcgcccgggg ccgagggaag ggcccggcag ctgaggagcc gctgagcttg 120
 ctggacgaca tgaaccactg ctactcccg ctcgggggaa tggtagcccg agtcccgaga 180
 ggcactcagc ttagccaggt ggaaatccta cagcgcgtca tcgactacat tctcgacctg 240
 10 caggtagtc tggccgagcc agcccctgga ccccctgatg gccccacct tcccatccag 300
 acagccgagc tcactccgga acttgtcatc tccaacgaca aaaggagctt ttgccactga 360

<210> 89
 15 <211> 743
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> IGF2
 <310> NM000612

<400> 89
 25 atgggaatcc caatggggaa gtcgatgctg gtgcttctca ccttcttggc cttcgccctcg 60
 tgctgcattg ctgcttaccg ccccagtgag accctgtgag gcggggagct ggtggacacc 120
 ctccagttcg tctgtgggga ccgcggtctc tacttcagca ggcccgcaag ccgtgtgagc 180
 cgtcgcagcc gtggcatcgt tgaggagtgc tgtttccgca gctgtgacct ggccctcctg 240
 gagacgtact gtgctacccc cgccaagtcc gagagggacg tgtcgacccc tccgaccctg 300
 30 cttccggaca acttcccag ataccccgtg ggcaagtctc tccaatatga cacctggaag 360
 cagtcacccc agcgccctgc cagggggcctg cctgccctcc tgcgtgcccg ccgggggtcac 420
 gtgctcgcca aggagctcga ggcggttcagg gaggccaaac gtcaccgtcc cctgattgct 480
 ctacccaccc aagaccccg cccacggggg gcccccccag agatggccag caatcggaag 540
 tgagcaaaac tgccgcaagt ctgcagccc ggcgccaccat cctgcagcct cctcctgacc 600
 acggagcttt ccatcaggtt ccatcccgaa aatctctcgg ttccacgtcc ccttggggct 660
 35 tctcctgacc cagtcctcgt gcccgcctc cccgaaacag gctactctcc tcggccccct 720
 ccatcgggct gaggaagcac agc 743

<210> 90
 40 <211> 7476
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45 <300>
 <302> IGF2R
 <310> NM000876

<400> 90
 50 atgggggccc ccgcgggccc gagccccccac ctggggcccc cgcccgcccc ccgcccgcag 60
 cgctctctgc tcctgctgca gctgctgctg ctgctgctg ccccggggtc cacgcaggcc 120
 caggccgccc cggtccccga gctgtgcagt tatacatggg aagctgttga taccaaaaat 180
 aatgtacttt ataaaatcaa catctgtgga agtgtggata ttgtccagtg cggggccatca 240
 agtgctgttt gtatgcacga cttgaagaca cgcacttacc attcagtggg tgactctgtt 300
 55 ttgagaagtg caaccagatc tctcctggaa ttcaacacaa cagtgaagct tgaccagcaa 360
 ggcacaaatc acagagtcca gagcagcatt gccttcctgt gtgggaaaac cctgggaact 420
 cctgaatttg taactgcaac agaattgtgt cactactttg agtgaggag cactgcagcc 480
 tgcaagaaag acatatttaa agcaaataag gaggtgccat gctatgtgtt tgatgaagag 540
 ttgaggaagc atgatctcaa tcctctgata aagcttagtg gtgcctactt ggtggatgac 600
 60 tccgatccgg acacttctct attcatcaat gttttagag acatagacac actacgagac 660
 ccaggttcac agctgcgggc ctgtcccccc ggactgaccg cctgcctggt aagaggacac 720
 caggcgtttg atgttgcca gcccggggac ggactgaagc tgggtgcgca ggacaggctt 780
 gtctgagtt acgtgagggg agaggcagga aagctagact tttgtgatgg tcacagccct 840

	gcggtgacta	ttacatttgt	ttgcccgtcg	gagcggagag	agggcaccat	tcccaaactc	900
	acagctaaat	ccaactgccg	ctatgaaatt	gagtggtatta	ctgagtatgc	ctgccacaga	960
	gattacctgg	aaagtaaaac	ttgttctctg	agcggcgagc	agcaggatgt	ctccatagac	1020
	ctcacaccac	ttgccccagag	cggaggttca	tcctatatatt	cagatggaaa	agaatatttg	1080
5	ttttatttga	atgtctgtgg	agaaactgaa	atacagttct	gtaataaaaa	acaagctgca	1140
	gtttgccaaag	tgaaaaagag	cgatacctct	caagtcaaaag	cagcaggaag	ataccacaat	1200
	cagaccctcc	gatattcggg	tggagacctc	accttgatat	atgttgagg	tgatgaatgc	1260
	agctcagggt	ttcagcggat	gagcgtcata	aactttgagt	gcaataaaaac	cgcaggtaac	1320
	gatgggaaag	gaactcctgt	attcacaggg	gaggttgact	gcacctactt	cttcacatgg	1380
10	gacacggaat	acgcctgtgt	taaggagaag	gaagacctcc	tcctgcggtgc	caccgacggg	1440
	aagaagcgct	atgacctgtc	cgcgctggtc	cgccatgcag	aaccagagca	gaattgggaa	1500
	gctgtggatg	gcagtcagac	ggaaacagag	aagaagcatt	ttttcattaa	tatttgtcac	1560
	agagtgtctg	aggaaggcaa	ggcacgaggg	tgtcccagag	acgcggcagt	gtgtgcagtg	1620
	gataaaaatg	gaagtaaaaa	tctgggaaaa	tttatttctc	ctcccatgaa	agagaaaagga	1680
15	aacattcaac	tctcttattc	agatggtgat	gattgtggtc	atggcaagaa	aattaaaact	1740
	aatatcacac	ttgtatgcaa	gccagtgatg	ctggaaaagt	caccagtgtt	gagaacttct	1800
	ggggaaggcg	gttgctttta	tgagtttgag	tggcgcacag	ctgcggcctg	tgtgctgtct	1860
	aagacagaag	gggagaactg	cacggctctt	gactcccagg	cagggttttc	ttttgactta	1920
	tcacctctca	caaagaaaaa	tgggtgcctat	aaagttgaga	caaagaagta	tgacttttat	1980
20	ataaatgtgt	gtggcccggg	gtctgtgagc	cctgtcagc	cagactcagg	agcctgccag	2040
	gtggcaaaaa	gtgatgagaa	gacttggaac	ttgggtctga	gtaatgcgaa	gctttcata	2100
	tatgatggga	tgatccaact	gaactacaga	ggcggcacac	cctataacaa	tgaaagacac	2160
	acaccgagag	ctacgctcat	cacctttctc	tgtgatcgag	acgcgggagt	gggcttccct	2220
	gaatatcagg	aagaggataa	ctccacctac	aacttccggg	ggtacaccag	ctatgcctgc	2280
25	ccggaggagc	ccttggaatg	cgtagtacc	gacctctcca	cgtggagca	gtacgacctc	2340
	tcagctctgg	caaaatctga	agggtgacct	ggaggaaact	ggtagccat	ggacaactca	2400
	ggggaacatg	tcacgtggag	gaaatactac	attaacgtgt	gtcggcctct	gaatccagt	2460
	ccgggctgca	accgatatgc	atcggtctgc	cagatgaagt	atgaaaaaga	tcagggtctc	2520
	ttcactgaag	tggtttccat	cagtaacttg	ggaatggcaa	agaccggccc	ggtggttgag	2580
30	gacagcggca	gcctccttct	ggaatactgt	aatgggtcgg	cctgcaccac	cagcgatggc	2640
	agacagacca	catataccac	gaggatccat	ctcgtctgct	ccaggggcag	gctgaacagc	2700
	caccccatct	tttctctcaa	ctgggagtgt	gtggtcagtt	tcctgtggaa	cacagaggct	2760
	gcctgtccca	ttcagacaac	gacggatata	gaccaggctt	gctctataag	ggatcccaac	2820
	agtggatttg	tgtttaatct	taatccgcta	aacagttcgc	aaggatataa	cgtctctggc	2880
35	attgggaaga	tttttatggt	taatgtctgc	ggcacaatgc	ctgtctgtgg	gacctatggc	2940
	ggaaaacctg	cttctggctg	tgaggcagaa	acccaaactg	aagagctcaa	gaattggaag	3000
	ccagcaaggc	cagtcggaat	tgagaaaagc	ctccagctgt	ccacagaggg	cttcatcact	3060
	ctgacctaca	aagggcctct	ctctgccaaa	ggtaccgctg	atgcttttat	cgtccgcttt	3120
	gtttgcaatg	atgatgttta	ctcagggcc	ctcaaattcc	tgcatacaga	tatcgactct	3180
40	gggcaaggga	tccgaaacac	ttacttttgg	ttgaaaccg	cgttggcctg	tgttctcttc	3240
	ccagtgactg	cacaagtcac	cgacctggct	gggaatgagt	acgacctgac	tggcctaagc	3300
	acagtcagga	aaccttggac	ggctgttgac	acctctgtcg	atgggagaaa	gaggactttc	3360
	tatttgagcg	tttgcaatcc	tctcccttac	attcctggat	gccaggggcag	cgcagtgggg	3420
	tcttgcttag	tgtcagaagg	caatagctgg	aatctgggtg	tggtgcagat	gagtccccaa	3480
45	gcccgggcga	atggatcttt	gagcatcatg	tatgtcaacg	gtgacaagt	tgggaaccag	3540
	cgctctctca	ccaggatcac	gtttgagtgt	gctcagatat	cgggctcacc	agcatttcag	3600
	cttcaggatg	gttgtgagta	cgtgtttatc	tggagaactg	tggaaagcct	tcccgttgtc	3660
	agagtggaa	gggacaactg	tgaggtgaaa	gacccaaggc	atggcaactt	gtatgacctg	3720
	aagcccctgg	gcctcaacga	cacctcgtg	agcgtggcg	aatacactta	ttacttccgg	3780
50	gtctgtggga	agctttctct	agacgtctgc	cccacaagt	acaagtccaa	ggtggtctcc	3840
	tcagtgcagg	aaaagcggga	accgcaggga	tttcacaaa	tggcaggctc	cctgactcag	3900
	aagctaactt	atgaaaatgg	cttggttaaaa	atgaacttca	cgggggggga	cacttgccat	3960
	aagggtttatc	agcgctccac	agccatcttc	ttctactgtg	accgcggcac	ccagcggcca	4020
	gtattttctaa	aggagacttc	agattgttcc	tacttgtttg	agtggcgaa	gcagtatgcc	4080
55	tggcccactt	tcgatctgac	tgaatgttca	ttcaaagatg	gggtctggca	ctccttcgac	4140
	ctctcgctcc	tgtcaaggta	cagtgaaca	tgggaagcca	tcactgggac	gggggaccgc	4200
	gagcactacc	tcataaatgt	ctgcaagtct	ctggccccgc	aggctggcac	tgagccgtgc	4260
	cctocagaag	cagccgcgtg	tctgctgggt	ggctccaagc	ccgtgaacct	cggcagggtta	4320
	agggacggag	ctcagtgagg	agatggcata	attgtcctga	aatacgttga	tggcgactta	4380
60	tgtccagatg	ggattcggaa	aaagtcagac	accatccgat	tcacctgcag	cgaagcccaa	4440
	gtgaactcca	ggcccatggt	catcagcgcc	gtggaggact	gtgagtaac	ctttgcctgg	4500
	cccacagcca	cagcctgtcc	catgaagagc	aacgagcatg	atgactgcca	ggtcaccaac	4560

ccaagcacag gacacctgtt tgatctgagc tccttaagtg gcagggcggg attcacagct 4620
gcttacagcg agaaggggtt ggtttacatg agcatctgtg gggagaatga aaactgccct 4680
cctggcgtgg gggcctgtt tggacagacc aggattagcg tgggcaaggc caacaagagg 4740
ctgagatacg tggaccaggt cctgcagctg gtgtacaagg atgggtcccc ttgtccctcc 4800
5 aaatccggcc tgagctataa gagtgtgac agtttcgtgt gcaggcctga ggccgggcca 4860
accaataggc ccatgtcat ctccctggac aagcagacat gcactctctt cttctcctgg 4920
cacacgcgcg tggcctgcga gcaagcgacc gaatgttccg tgaggaatgg aagctctatt 4980
gttgacttgt ctccccttat tcatcgcaact ggtggttatg aggcttatga tgagagttag 5040
gatgatgcct ccgataccaa ccctgatttc tacatcaata tttgtcagcc actaaatccc 5100
10 atgcacgcag tgccctgtcc tgccggagcc gctgtgtgca aagttcctat tgatggtccc 5160
cccatagata tcggccgggt agcaggacca ccaatactca atccaatagc aaatgagatt 5220
tacttgaatt ttgaaagcag tactccttgc ttagecgaca agcatttcaa ctacacctcg 5280
ctcatcgctg ttcactgtaa gagaggtgtg agcatgggaa cgcctaagct gtttaaggacc 5340
agcagtgctg actttgtgtt cgaatgggag actcctgtcg tctgtcctga tgaagttagg 5400
15 atggatggct gtaccctgac agatgagcag ctctctaca gcttcaact gtccagcctt 5460
tccacgagca cctttaaggt gactcgcgac tcgcgcacct acagcgttgg ggtgtgcacc 5520
tttgagctcg ggccagaaca aggaggtgtt aaggacggag gagtctgtct gctctcaggc 5580
accaaggggg catcctttgg acggctgcaa tcaatgaaac tggattacag gcaccaggat 5640
gaagcgtctg ttttaagtta cgtgaatggg gatcgttgcc ctccagaaac cgatgacggc 5700
20 gtccctgtg tcttccctt catattcaat gggaaagact acgaggagt catcatagag 5760
agcaggcgca agctgtggtg tagcacaact gcggactacg acagagacca cgagtggggc 5820
ttctgcagac actcaaacag ctaccggaca tccagcatca ttttaagtg tgatgaagat 5880
gaggacattg ggaggccaca agtcttcagt gaagtgcgtg ggtgtgatgt gacatttgag 5940
tggaaaacaa aagttgtctg ccctccaaag aagttggagt gcaaattcgt ccagaaacac 6000
25 aaaacctacg acctgcggct gctctcctct ctcaccgggt cctggctcct ggtcccaac 6060
ggagtctcgt actatataaa tctgtgccag aaaatatata aagggccctt gggctgctct 6120
gaaagggcca gcatttgcag aaggaccaca actggtgacg tccaggctct gggactcgtt 6180
cacacgcaga agctgggtgt cataggtgac aaagtgtgtg tcacgtactc caaaggttat 6240
ccgtgtgtgt gaaataagac cgcacccctc gtgatagaat tgacctgtac aaagacggtg 6300
30 ggcagacctg cattcaagag gtttgatata gacagctgca cttactactt cagctgggac 6360
tcccgggtcg cctgcgccgt gaagcctcag gaggtgcaga tggatgaatgg gaccatcac 6420
aacctataaa atggcaagag cttcagcctc ggagatattt attttaagct gttcagagcc 6480
tctggggaca tgaggaccaa tggggacaac tacctgtatg agatccaact ttcctccatc 6540
acaagctcca gaaacccggc gtgctctgga gccaacatat gccaggtgaa gcccacgat 6600
35 cagcacttca gtcggaaagt tggaaacctc gacaagacca agtactacct tcaagacggc 6660
gatctcgatg tcgtgtttgc ctcttctctt aagtgcggaa aggataagac caagtctgtt 6720
tcttccacca tcttcttcca ctgtgacctc ctggtggagg acgggatccc cgagttcagt 6780
cacgagactg ccgactgcca gtacctcttc tcttgggtaca cctcagccgt gtgtcctctg 6840
ggggtgggct ttgacagcga gaatcccggg gacgacgggc agatgcacaa ggggctgtca 6900
40 gaacggagcc aggcagtcgg cgcgggtgct agcctgctgc tgggtggcgt cactggtgc 6960
ctgctggccc tgttgcctca caagaaggag agggggaaa cagtataag taagctgacc 7020
acttgcctga ggagaagttc caacgtgtcc tacaataact caaaggtgaa taaggaagaa 7080
gagacagatg agaatgaaac agagtggctg atggaagaga tccagctgcc tcctccacgg 7140
cagggaaaagg aagggcagga gaacggccat attaccacca agtcagtga agccctcagc 7200
45 tccctgcatg gggatgacca ggacagttag gatgaggttc tgacctccc agaggtgaaa 7260
gttactctcg gcaggggagc tggggcagag agctcccacc cagttagaaa cgcacagagc 7320
aatgcccttc aggagcgtga ggacgatagg gtgggctgg tcaggggtga gaaggcgagg 7380
aaagggaggt ccagctctgc acagcagaag acagttagct ccaccaagct ggtgtccttc 7440
50 catgacgaca gcgacgagga cctcttacac atctga 7476

<210> 91
<211> 4104
<212> DNA
55 <213> Homo sapiens

<300>
<302> IGF1R
<310> NM000875
60

<400> 91
atgaagtctg gctccggagg aggggtcccc acctcgctgt gggggctcct gtttctctcc 60

	gcccgcgtct	cgctctggcc	gacgagtggga	gaaatctgcg	ggccaggcat	cgacatccgc	120
	aacgactatc	agcagctgaa	gcgcctggag	aactgcacgg	tgatcgaggg	ctacctccac	180
	atcctgctca	tctccaaggc	cgaggactac	cgagctacc	gcttccccaa	gctcacggtc	240
	attaccgagt	acttgctgct	gttccgagtg	gctggcctcg	agagcctcgg	agacctcttc	300
5	cccaacctca	cggtcatccg	cggtctggaaa	ctcttctaca	actacgccct	ggtoactcttc	360
	gagatgacca	atctcaagga	tattgggctt	tacaacctga	ggaacattac	tcggggggcc	420
	atcaggattg	agaaaaatgc	tgacctctgt	tacctctcca	ctgtggactg	gtccctgac	480
	ctggatgcgg	tgtccaataa	ctacattgtg	gggaataagc	cccccaggga	atgtggggac	540
	ctgtgtccag	ggaccatgga	ggagaagccg	atgtgtgaga	agaccaccat	caacaatgag	600
10	tacaactacc	gctgctggac	cacaaaccgc	tgccagaaaa	tgtgccaaag	cacgtgtggg	660
	aagcgggcgt	gcaccgagaa	caatgagtgc	tgccaccccg	agtgcctggg	cagctgcagc	720
	gcgcctgaca	acgacacggc	ctgtgtagct	tgccgccact	actactatgc	cggtgtctgt	780
	gtgcctgcct	gcccgcctca	cacctacagg	tttgagggct	ggcgctgtgt	ggaccgtgac	840
	ttctgcgcca	acatcctcag	cgccgagagc	agcgactccg	aggggtttgt	gatccacgac	900
15	ggcgagtgca	tgcaggagtg	cccctcgggg	ttcatccgca	acggcagcca	gagcatgtac	960
	tgcattccctt	gtgaagggtcc	ttgcccgaag	gtctgtgagg	aagaaaagaa	aacaaagacc	1020
	attgattctg	ttactttctgc	tcagatgctc	caaggatgca	ccatcttcaa	gggcaatttg	1080
	ctcattaaca	tcgacgggg	gaataacatt	gcttcagagc	tggagaactt	catggggctc	1140
	atcgaggtgg	tgaagggtca	cgtgaagatc	cgccattctc	atgccttggg	ctccttgttc	1200
20	ttcctaaaaa	accttcgcct	catcctagga	gaggagcagc	tagaaggga	ttactcttc	1260
	tacgtcctcg	acaaccagaa	cttgacagca	ctgtgggact	gggaccaccg	caacctgacc	1320
	atcaaagcag	ggaaaatgta	ctttgctttc	aatcccaaat	tatgtgtttc	cgaattttac	1380
	cgcatggagg	aagtgcagg	gactaaagg	cgccaaagca	aaggggacat	aaacaccagg	1440
	aacaacgggg	agagagcctc	ctgtgaaagt	gacgtcctgc	atttcacctc	caccaccacg	1500
25	tcgaagaatc	cgatcatcat	aacctggcac	cggtaccggc	cccctgacta	cagggatctc	1560
	atcagcttca	ccgtttacta	caaggaagca	ccctttaaga	atgtcacaga	gtatgatggg	1620
	caggatgcct	gcggctccaa	cagctggaac	atggtggacg	tggacctccc	gcccacaag	1680
	gacgtggagc	ccggcatctt	actacatggg	ctgaagccct	ggactcagta	cgccgtttac	1740
	gtcaaggctg	tgacctcac	catgggtggg	aacgaccata	tcctgggggc	caagagtga	1800
30	atcttgtaca	ttcgcaccaa	tgcttcagtt	ccttccattc	ccttggacgt	tctttcagca	1860
	tcgaactcct	cttctcagtt	aatcgtgaag	tggaaacctc	cctctctgcc	caacggcaac	1920
	ctgagttact	acattgtgcg	ctggcagcgg	cagcctcagg	acggctacct	ttaccggcac	1980
	aattactgct	ccaaagacaa	aatccccatc	aggaagtatg	ccgacggcac	catcgacatt	2040
	gaggaggtca	cagagaaccc	caagactgag	gtgtgtgggtg	gggagaaagg	gccttgcctg	2100
35	gcctgcccc	aaactgaagc	cgagaagcag	gccgagaagg	aggaggctga	ataccgcaaa	2160
	gtcctttgaga	atttctgca	caactccatc	ctctgtccca	gacctgaaag	gaagcggaga	2220
	gatgtcatgc	aagtggccaa	caccaccatg	tcagccgaa	gcaggaacac	cacggccgca	2280
	gacacctaca	acatcaccga	cccgggaagag	ctggagacag	agtacccttt	ctttgagagc	2340
	agagtggata	acaaggagag	aactgtcatt	tctaaccttc	ggcctttcac	attgtaccgc	2400
40	atcgatatcc	acagctgcaa	ccacgaggct	gagaagctgg	gctgcagcgc	ctccaacttc	2460
	gtcctttgcaa	ggactatgcc	cgcaagaagg	gcagatgaca	ttcctggggc	agtgcctgg	2520
	gagccaaggc	ctgaaaactc	catcttttta	aagtggccgg	aacctgagaa	tcccaatgga	2580
	ttgattctaa	tgtatgaaat	aaaatacggg	tcacaagttg	aggatcagcg	agaatgtgtg	2640
	tccagacagg	aatacaggaa	gtatggaggg	gccaaagctaa	accggctaaa	cccgggggaa	2700
45	tacacagccc	ggattcaggc	cacatctctc	tctgggaatg	ggtcgtggac	agatcctgtg	2760
	ttcttctatg	tccaggccaa	aacaggatat	gaaaacttca	tccatctgat	catcgctctg	2820
	cccgtcgtcg	tctgttgat	cgtgggaggg	ttggtgatta	tgctgtacgt	cttccataga	2880
	aagagaaata	acagcaggct	ggggaaatgga	gtgctgtatg	cctctgtgaa	cccggagtac	2940
	ttcagcgctg	ctgatgtgta	cgttcctgat	gagtgggagg	tggctcggga	gaagatcacc	3000
50	atgagccggg	aacttgggca	ggggtcggtt	gggatgggtc	atgaaggagt	tgccaagggt	3060
	gtggtgaaag	atgaacctga	aaccagagtg	gccattaaaa	cagtgaacga	ggccgcaagc	3120
	atgcgtgaga	ggattgagtt	tctcaacgaa	gcttctgtga	tgaaggagt	caattgtcac	3180
	catgtggtgc	gattgtcggg	tgtggtgtcc	caaggccagc	caacactggg	catcatggaa	3240
	ctgatgacac	ggggcgatct	caaaagttat	ctccggtctc	tgaggccaga	aatggagaat	3300
55	aatccagctc	tagcacctcc	aagcctgagc	aagatgattc	agatggccgg	agagattgca	3360
	gacccgatgg	catacctcaa	cgccaataag	ttcgtccaca	gagaccttgc	tgcccggaa	3420
	tgcattgtag	ccgaagattt	cacagtcaaa	atcggagatt	ttggtatgac	gcgagatc	3480
	tatgagacag	actattaccg	gaaaggaggc	aaagggtctg	tgcccgctgc	ctggatgtct	3540
	cctgatgcc	tcaaggatgg	agtcttcacc	acttactcgg	acgtctgggc	cttcgggggc	3600
60	gtcctctggg	agatcgccac	actggccgag	cagccctacc	agggttgtgc	caacgagcaa	3660
	gtccttcgct	tcgtcatgga	gggcggcctt	ctggacaagc	cagacaactg	tcctgacatg	3720
	ctgtttgaac	tgatgcgcac	gtgctggcag	tataacccca	agatgaggcc	ttccttctctg	3780

gagatcatca gcagcatcaa agaggagatg gagcctggct tccgggaggt ctccttctac 3840
 tacagcgagg agaacaagct gcccagagcc gaggagctgg acctggagcc agagaacatg 3900
 gagagcgtcc ccctggaccc ctcggcctcc tcgtcctccc tgccactgcc cgacagacac 3960
 tcaggacaca agggccgagaa cggccccggc cctgggggtgc tggtcctccg cgccagcttc 4020
 5 gacgagagac agccttacgc ccacatgaac gggggccgca agaacgagcg ggccttgccg 4080
 ctgccccagt cttcgacctg ctga 4104

<210> 92
 10 <211> 726
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 15 <302> PDGFB
 <310> NM002608

<400> 92
 20 atgaatcgct gctggggcgt cttcctgtct ctctgctgct acctgcgctt ggtcagcgcc 60
 gagggggacc ccattcccga ggagctttat gagatgctga gtgaccactc gatccgctcc 120
 tttgatgatc tccaacgcct gctgcacgga gaccccgag aggaagatgg ggccgagttg 180
 gacctgaaca tgacccgctc ccactctgga ggcgagctgg agagcttggc tcgtggaaga 240
 aggagcctgg gttccctgac cattgctgag ccggccatga tcgccgagtg caagacgcgc 300
 accgaggtgt tcgagatctc ccggcgctc atagaccgca ccaacgccaa cttcctggtg 360
 25 tggccgcctt gtgtggaggt gcagcgctgc tccggctgct gcaacaaccg caacgtgcag 420
 tgccgccccca ccagggtgca gctgcgacct gtccagggtg gaaagatcga gattgtgctg 480
 aagaagccaa tctttaagaa ggccacggtg acgctggaag accacctggc atgcaagtgt 540
 gagacagtgg cagctgcacg gcctgtgacc cgaagcccg ggggttccca ggagcagcga 600
 gccaaaacgc cccaaactcg ggtgaccatt cggacggtgc gactccgccg gccccccaag 660
 30 ggcaagcacc ggaaattcaa gcacacgcac gacaagacgg cactgaagga gacccttggg 720
 gcctag 726

<210> 93
 35 <211> 1512
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 40 <302> TGFbetaR1
 <310> NM004612

<400> 93
 45 atggaggcgg cggtcgctgc tccgcgtccc cggctgctcc tcctcgtgct ggcggggggc 60
 gcggcggcgg cggcggcgct gctcccgggg gcgacggcgt tacagtgttt ctgccacctc 120
 tgtacaaaag acaatttttac ttgtgtgaca gatgggctct gctttgtctc tgtcacagag 180
 accacagaca aagttataca caacagcatg tgtatagctg aaattgactt aattcctcga 240
 gataggccgt ttgtatgtgc acctcttca aaaactgggt ctgtgactac aacatattgc 300
 tgcaatcagg accattgcaa taaaatagaa cttccaacta ctgtaaagtc atcacctggc 360
 50 cttggctcctg tggaaactggc agctgtcatt gctggaccag tgtgcttcgt ctgcatctca 420
 ctcatgttga tggctctatat ctgccacaac cgcactgtca ttcaccatcg agtgccaaat 480
 gaagaggacc cttcattaga tcgccctttt atttcagagg gtactacgtt gaaagactta 540
 atttatgata tgacaacgtc aggttctggc tcagggtttac cattgcttgt tcagagaaca 600
 attgcgagaa ctattgtgtt acaagaaagc attggcaaaag gtcgatttgg agaagtttgg 660
 55 agaggaaagt ggcggggaga agaagttgct gtttaagatat tctcctctag agaagaacct 720
 tctgtggttc gtgaggcaga gatttatcaa actgtaattg tacgtcatga aaacatccgt 780
 ggatttatag cagcagacaa taaagacaat ggtacttgga ctgagctctg gttgggtgtc 840
 gattatcatg agcatggatc cctttttgat tacttaacac gatcacagat tactgtggaa 900
 ggaatgataa aacttgctct gtccacggcg agcggctctg cccatcttca catggagatt 960
 60 gttgggtacc aaggaaagcc agccattgct catagagatt tgaaatcaaa gaatatcttg 1020
 gttaaagaaga atggaacttg ctgtattgca gacttaggac tggcagtaag acatgattca 1080
 gccacagata ccattgatat tgctccaaac cacagagtgg gaacaaaaag gtacatggcc 1140

	cctgaagttc	tcgatgattc	cataaatatg	aaacattttg	aatccttcaa	acgtgctgac	1200
	atctatgcaa	tgggcttagt	attctgggaa	attgctcgac	gatgttccat	tgggtggaatt	1260
	catgaagatt	accaactgcc	ttattatgat	cttgtagctt	ctgacccatc	agttgaagaa	1320
	atgagaaaag	ttgtttgtga	acagaagtta	aggccaaata	tcccaaacag	atggcagagc	1380
5	tgtgaagcct	tgagagtaat	ggctaaaatt	atgagagaat	gttgggtatgc	caatggagca	1440
	gctaggctta	cagcattgcg	gattaagaaa	acattatcgc	aactcagtca	acaggaaggc	1500
	atcaaaatgt	aa					1512
10	<210> 94						
	<211> 4044						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> Flk1						
	<310> AF035121						
	<400> 94						
20	atgcagagca	aggtgctgct	ggcgcgtcgcc	ctgtgggtct	gcgtggagac	ccggggccgcc	60
	tctgtgggtt	tgccatagtgt	ttctcttgat	ctgcccaggc	tcagcataca	aaaagacata	120
	cttacaatta	aggctaatac	aactcttcaa	attacttgca	ggggacagag	ggacttggac	180
	tggcttttggc	ccaataatca	gagtggtcagt	gagcaaaggg	tggaggtgac	tgagtgcagc	240
	gatggcctct	tctgtaagac	actcacaatt	ccaaaagtga	tccgaaatga	cactggagcc	300
25	tacaagtgtc	tctaccggga	aactgacttg	gcctcggtca	tttatgtcta	tgttcaagat	360
	tacagatctc	catttattgc	ttctgttagt	gaccaacatg	gagtcgtgta	cattactgag	420
	aacaaaaaca	aaactgtggt	gattccatgt	ctcggtcca	tttcaaactc	caacgtgtca	480
	ctttgtgcaa	gatacccaga	aaagagatgt	gttcctgatg	gtaacagaat	ttcctgggac	540
	agcaagaagg	gctttactat	tcccagctac	atgatcagct	atgctggcat	ggtcttctgt	600
30	gaagcaaaaa	ttaatgatga	aagttaccag	tctattatgt	acatagttgt	cgttgtaggg	660
	tataggatgt	atgatgtggt	tctgagtcgg	tctcatggaa	ttgaactatc	tgttggagaa	720
	aagcttgtct	taaattgtac	agcaagaact	gaactaaatg	tggggattga	cttcaactgg	780
	gaataccctt	cttcgaagca	tcagcataag	aaacttgtta	accgagacct	aaaaaccagg	840
	tctgggagtg	agatgaagaa	atTTTTtgagc	accttaacta	tagatgggtg	aacccggagt	900
35	gaccaaggat	tgtacacctg	tgcagcatcc	agtgggctga	tgaccaagaa	gaacagcaca	960
	tttgtcaggg	tccatgaaaa	accttttgtt	gcttttggaa	gtggcatgga	atctctggtg	1020
	gaagccacgg	tgggggagcg	tgtcagaatc	cctgcgaagt	accttgggtt	cccccccca	1080
	gaaataaaat	ggtataaaaa	tgggaataccc	cttgagtcca	atcacacaat	taaagcgggg	1140
	catgtactga	cgattatgga	agtgagtga	agagacacag	gaaattacac	tgtcatcctt	1200
40	accaatccca	tttcaaagga	gaagcagagc	catgtgtgtc	ctctgggtgt	gtatgtccca	1260
	ccccagattg	gtgagaaatc	tctaattctc	cctgtggatt	cctaccagta	cggcaccact	1320
	caaacgctga	catgtacggt	ctatgccatt	cctccccgc	atcacatcca	ctggtattgg	1380
	cagttggagg	aagagtgcgc	caacgagccc	agccaagctg	tctcagtgac	aaacccatac	1440
	ccttgtgaag	aatggagaag	tgtggaggac	ttccagggag	gaaataaaat	tgaagttaat	1500
45	aaaaatcaat	ttgctcta	tgaaggaaaa	aacaaaactg	taagtaccct	tgttatccaa	1560
	gcggcaaatg	tgtcagcttt	gtacaaatgt	gaagcgggtc	acaaagtctg	gagaggagag	1620
	aggggtgatc	ccttccacgt	gaccaggggt	cctgaaatta	ctttgcaacc	tgacatgcag	1680
	cccactgagc	aggagagcgt	gtctttgtgg	tgcactgcag	acagatctac	gtttgagaac	1740
	ctcacatggt	acaagcttgg	cccacagcct	ctgccaatcc	atgtgggaga	gttgccaca	1800
50	cctgttttga	agaacttgga	tactcttttg	aaattgaatg	ccaccatgtt	ctctaatagc	1860
	acaaatgaca	ttttgatcat	ggagcttaag	aatgcacatc	tgcaggacca	aggagactat	1920
	gtctgccttg	ctcaagacag	gaagaccaag	aaaagacatt	gcgtgggtcag	gcagctcaca	1980
	gtcctagagc	gtgtggcacc	cacgatcaca	ggaaacctgg	agaatcagac	gacaagtatt	2040
	ggggaaagca	tcgaagtctc	atgcacggca	tctgggaatc	cccctccaca	gatcatgttg	2100
55	tttaagata	atgagaccct	tgtagaagac	tcaggcattg	tattgaagga	tgggaaccgg	2160
	aacctcacta	tccgcagagt	gaggaaggag	gacgaaggcc	tctacacctg	ccaggcatgc	2220
	agtggtcttg	gctgtgcaaa	agtggaggca	tttttcataa	tagaagggtg	ccaggaaaag	2280
	acgaacttgg	aaatcattat	tctagtaggc	acggcggtga	ttgccatgtt	cttctggcta	2340
	cttcttgtca	tcattcctacg	gaccgttaag	cggggcaatg	gaggggaact	gaagacaggc	2400
60	tacttgtcca	tcgtcatgga	tccagatgaa	ctccatttgg	atgaacattg	tgaacgactg	2460
	ccttatgatg	ccagcaaatg	ggaattcccc	agagaccggc	tgaagctagg	taagcctctt	2520
	ggcgcgtggtg	cctttggcca	agtgattgaa	gcagatgcct	ttggaattga	caagacagca	2580

5 acttgcagga cagtagcagt caaaatgttg aaagaaggag caacacacag tgagcatcga 2640
 gctctcatgt ctgaactcaa gatcctcatt catattgggt accatctcaa tgtgggtcaac 2700
 cttctaggtg cctgtaccaa gccaggaggg ccactcatgg tgattgtgga attctgcaaa 2760
 tttggaaacc tgtccactta cctgaggagc aagagaaatg aatttgtccc ctacaagacc 2820
 aaagggggcag gattccgtca agggaaagac tacgttggag caatccctgt ggatctgaaa 2880
 cggcgcttgg acagcatcac cagtagccag agctcagcca gctctggatt tgtggaggag 2940
 aagtcctctca gtgatgtaga agaagaggaa gctcctgaag atctgtataa ggacttctctg 3000
 accttgagac atctcatctg ttacagcttc caagtggcta agggcatgga gttcttggca 3060
 tcgcgaaagt gtatccacag ggacctggcg gcacgaaata tcctcttatac ggagaagaac 3120
 10 gtgggttaaaa tctgtgactt tggcttggcc cggtatattt ataaagatcc agattatgtc 3180
 agaaaaggag atgctcgccct ccctttgaaa tggatggccc cagaaacaat ttttgacaga 3240
 gtgtacacaa tccagagtga cgtctggtct tttgggtgtt tgctgtggga aatattttcc 3300
 ttaggtgctt ctccatatcc tggggtaaaag attgatgaag aattttgtag gcgattgaaa 3360
 gaaggaaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aaatgtacca gacctgtctg 3420
 15 gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagtgggt ggaacatttg 3480
 ggaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaag actacattgt tcttccgata 3540
 tcagagactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgctacctc acctgtttcc 3600
 tgtatggagg agggaggaagt atgtgacccc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660
 agtcagtatc tgcagaacag taagcgaaag agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720
 20 gatatcccg ttagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780
 ggtatgggtc ttgctcaga agagctgaaa actttggaag acagaacca attatctcca 3840
 tcttttgggt gaatggtgcc cagcaaaagc agggagtctg tggcatctga aggctcaaac 3900
 cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960
 agtgaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaaccgg tagcacagcc 4020
 25 cagattctcc agcctgactc gggg 4044

<210> 95
 <211> 4017
 30 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> Flt1
 35 <310> AF063657

<400> 95
 atgggtcagct actgggacac cggggctcctg ctgtgcgcgc tgctcagctg tctgcttctc 60
 40 acaggatcta gttcagggttc aaaattaaaa gatcctgaac tgagttaaaa aggcacccag 120
 cacatcatgc aagcaggcca gacactgcat ctccaatgca ggggggaagc agcccataaa 180
 tgggtctttgc ctgaaatggt gagtaaggaa agcgaaaggc tgagcataac taaatctgcc 240
 tgtggaagaa atggcaaaaca attctgcagt actttaacct tgaacacagc tcaagcaaac 300
 cacactggct tctacagctg caaatatcta gctgtacctt cttcaaagaa gaaggaaaca 360
 45 gaatctgcaa tctatatatt tattagtgat acaggtagac ctttcgtaga gatgtacagt 420
 gaaatccccg aaattataca catgactgaa ggaaggagc tcgtcattcc ctgccgggtt 480
 acgtcaccta acatcactgt tactttaaaa aagtttccac ttgacacttt gatccctgat 540
 ggaaaacgca taatctggga cagtagaaag ggcttcatca tatcaaagc aacgtacaaa 600
 gaaatagggc ttctgacctg tgaagcaaca gtcaatgggc atttgtataa gacaaactat 660
 ctcacacatc gacaaacca tacaatcata gatgtccaaa taagcacacc acgcccagtc 720
 50 aaattactta gaggccatac tcttgtcttc aattgtactg ctaccactcc cttgaacacg 780
 agagttcaaa tgacctggag ttacctgat gaaaaaata agagagcttc cgtaaggcga 840
 cgaattgacc aaagcaattc ccatgccaac atattctaca gtgttcttac tattgacaaa 900
 atgcagaaca aagacaaagg actttatact tgtcgtgtaa ggagtggacc atcattcaaa 960
 tctgttaaca cctcagtgca tatatatgat aaagcattca tcaactgtga acatcgaaaa 1020
 55 cagcaggtgc ttgaaaccgt agctggcaag cggctctacc ggctctctat gaaagtgaag 1080
 gcatttccct cgccggaagt tgtatgggtt aaagatgggt tacctgcgac tgagaaatct 1140
 gctcgtatt tgactcgtgg ctactcgtta attatcaagg acgtaactga agaggatgca 1200
 gggaattata caatcttgct gagcataaaa cagtcaaatg tgtttaaaaa cctcactgcc 1260
 actctaattg tcaatgtgaa accccagatt tacgaaaagg ccgtgtcatc gtttccagc 1320
 60 ccggctctct accactggg cagcagacaa atcctgactt gtaccgcata tggatatccct 1380
 caacctacaa tcaagtgggt ctggcaccct tgtaaccata atcattccga agcaagggtg 1440
 gacttttgtt ccaataatga agagtccctt atcctggatg ctgacagcaa catgggaaac 1500

	agaattgaga	gcatcactca	gcgcattggca	ataatagaag	gaaagaataa	gatggctagc	1560
	accttggttg	tggctgactc	tagaatttct	ggaatctaca	tttgcatagc	ttccaataaa	1620
	gttgggactg	tgggaagaaa	cataagcttt	tatatcacag	atgtgccaaa	tgggtttcat	1680
	gttaacttgg	aaaaaatgcc	gacggaagga	gaggacctga	aactgtcttg	cacagttaac	1740
5	aagttcttat	acagagacgt	tacttggatt	ttactgcgga	cagttaataa	cagaacaatg	1800
	cactacagta	ttagcaagca	aaaaatggcc	atcactaagg	agcactccat	cactcttaat	1860
	cttaccatca	tgaatgtttc	cctgcaagat	tcaggcacct	atgcctgcag	agccaggaat	1920
	gtatacacag	gggaagaaat	cctccagaag	aaagaaatta	caatcagaga	tcaggaagca	1980
	ccatacctcc	tgcgaaacct	cagtgatcac	acagtggcca	tcagcagttc	caccacttta	2040
10	gactgtcatg	ctaattggtg	ccccgagcct	cagatcactt	ggtttaaaaa	caaccacaaa	2100
	atacaacaag	agcctggaat	tatttttagga	ccaggaagca	gcacgctggt	tattgaaaga	2160
	gtcacagaag	aggatgaagg	tgtctatcac	tgcaaagcca	ccaaccagaa	gggctctgtg	2220
	gaaagttag	catacctcac	tggtcaagga	acctcggaca	agtctaattc	ggagctgac	2280
	actctaact	gcacctgtgt	ggctgcgact	ctcttctggc	tcctattaac	cctctttatc	2340
15	cgaaaaatga	aaaggtcttc	ttctgaaata	aagactgact	acctatcaat	tataatggac	2400
	ccagatgaag	ttccttttga	tgagcagtg	gagcggctcc	cttatgatgc	cagcaagtgg	2460
	gagttttgcc	gggagagact	taaactgggc	aaatcacttg	gaagaggggc	ttttggaaaa	2520
	gtgggttcaag	catcagcatt	tggtcattaag	aaatcaccta	cgtgccggac	tgtggctgtg	2580
	aaaatgctga	aagagggggc	cacggccagc	gagtacaaa	ctctgatgac	tgagctaaaa	2640
20	atcttgaccc	acattggcca	ccatctgaac	gtgggttaacc	tgctgggagc	ctgcaccaag	2700
	caaggagggc	ctctgatggg	gattgttgaa	tactgcaaat	atggaaatct	ctccaactac	2760
	ctcaagagca	aacgtgactt	attttttctc	aacaaggatg	cagcactaca	catggagcct	2820
	aagaaagaaa	aaatggagcc	aggcctggaa	caaggcaaga	aaccaagact	agatagcgtc	2880
	accagcagcg	aaagctttgc	gagctccggc	tttcaggaag	ataaaagtct	gagtgtatgt	2940
25	gaggaagagg	aggattctga	cggtttctac	aaggagccca	tcactatgga	agatctgatt	3000
	tcttacagtt	ttcaagtggc	cagaggcatg	gagttcctgt	cttccagaaa	gtgcattcat	3060
	cgggacctgg	cagcgagaaa	cattctttta	tctgagaaca	acgtgggtgaa	gatttgtgat	3120
	tttggccttg	cccgggatat	ttataagaac	cccgattatg	tgagaaaagg	agatactcga	3180
	cttctcttga	aatggatggc	tcctgaatct	atctttgaca	aaatctacag	caccaagagc	3240
30	gacgtgtggt	cttacggagt	attgctgtgg	gaaatcttct	ccttaggtgg	gtctccatac	3300
	ccaggagtac	aaatggatga	ggacttttgc	agtcgcctga	gggaaggcat	gaggatgaga	3360
	gctcctgagt	actctactcc	tgaaatctat	cagatcatgc	tggactgctg	gcacagagac	3420
	ccaaaagaaa	ggccaagatt	tgcaagaact	gtggaaaaac	taggtgattt	gcttcaagca	3480
	aatgtacaac	aggatggtaa	agactacatc	ccaatcaatg	ccatactgac	aggaatatgt	3540
35	gggtttacat	actcaactcc	tgcttctctc	gaggacttct	tcaaggaaa	tatttcagct	3600
	ccgaagttaa	attcaggaag	ctctgatgat	gtcagatatg	taaatgcttt	caagtccatg	3660
	agccttgaaa	gaatcaaaa	ctttgaagaa	cttttaccga	atgccacctc	catgtttgat	3720
	gactaccagg	gcgacagcag	cactctgttg	gcctctccca	tgctgaagcg	cttcacctgg	3780
	actgacagca	aaccaagggc	ctcgctcaag	attgacttga	gagtaaccag	taaaagtaag	3840
40	gagtcggggc	tgtctgatgt	cagcaggccc	agtttctgcc	attccagctg	tgggcacgct	3900
	agcgaaggca	agcgcaggtt	cacctacgac	cacgctgagc	tggaaaaggaa	aatcgctgac	3960
	tgctccccgc	cccagacta	caactcggtg	gtcctgtact	ccaccccacc	catctag	4017
45	<210> 96						
	<211> 3897						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
50	<300>						
	<302> Flt4						
	<310> XM003852						
	<400> 96						
55	atgcagcggg	gcgcgcgct	gtgcctgcga	ctgtggctct	gcctgggact	cctggacggc	60
	ctgggtgagt	gctactccat	gaccccccg	accttgaaca	tcacggagga	gtcacacgtc	120
	atcgacaccg	gtgacagcct	gtccatctcc	tgacggggac	agcaccacct	cgagtgggct	180
	tggccaggag	ctcaggaggc	gccagccacc	ggagacaagg	acagcgagga	cacgggggtg	240
	gtgcgagact	gcgagggcac	agacgccagg	ccctactgca	aggtgttgct	gctgcacgag	300
60	gtacatgcc	acgacacagg	cagctacgtc	tgctactaca	agtacatcaa	ggcacgcac	360
	gagggcacca	cggccgccag	ctcctacgtg	ttcgtgagag	actttgagca	gccattcatc	420
	aacaagcctg	acacgctctt	ggccaacagg	aaggacgcca	tgtgggtgcc	ctgtctgggtg	480

	tccatccccg	gcctcaatgt	cacgctgcgc	tcgcaaagct	cggtgctgtg	gccagacggg	540
	caggaggtgg	tgtgggatga	ccggcggggc	atgctcgtgt	ccacgccact	gctgcacgat	600
	gccctgtacc	tgcagtgcga	gaccacctgg	ggagaccagg	acttcctttc	caaccccttc	660
	ctggtgcaca	tcacaggcaa	cgagctctat	gacatccagc	tgttgcccag	gaagtgcgtg	720
5	gagctgctgg	taggggagaa	gctggctcctg	aactgcaccg	tgtgggctga	gtttaactca	780
	ggtgtcacct	ttgactggga	ctacccaggg	aagcaggcag	agcggggtaa	gtgggtgcc	840
	gagcgacgct	cccagcagac	ccacacagaa	ctctccagca	tcctgaccat	ccacaacgtc	900
	agccagcacg	acctgggctc	gtatgtgtgc	aaggccaaca	acggcatcca	gcgatttcgg	960
	gagagcaccg	aggctattgt	gcatgaaaat	cccttcatca	gcgtcgagtg	gctcaaagga	1020
10	cccctcctgg	aggccacggc	aggagacgag	ctgggtgaagc	tgcccgtgaa	gctggcagcg	1080
	taccccccg	ccgagttcca	gtggtacaag	gatggaaaag	cactgtccgg	gcgccacagt	1140
	ccacatgccc	tggtgctcaa	ggaggtgaca	gaggccagca	caggcaccta	caccctcgcc	1200
	ctgtggaact	ccgctgctgg	cctgaggcgc	aacatcagcc	tggagctggt	ggtgaatgtg	1260
	cccccccaga	tacatgagaa	ggaggcctcc	tccccagca	tctactcgcg	tcacagccgc	1320
15	caggccctca	cctgcacggc	ctacgggggtg	cccctgcctc	tcagcatcca	gtggcactgg	1380
	cggccctgga	caccctgcaa	gatgtttgcc	cagcgtagtc	tccggcgggc	gcagacgcaa	1440
	gacctcatgc	cacagtgcgg	tgactggagg	gcggtgaccg	cgcaggatgc	cgtgaacccc	1500
	atcgagagcc	tggacacctg	gaccgagttt	gtggaggga	agaataagac	tgtgagcaag	1560
	ctggtgatcc	agaatgccaa	cgtgtctgcc	atgtacaagt	gtgtggtctc	caacaagggtg	1620
20	ggccaggatg	agcggtcat	ctacttctat	gtgaccacca	tccccgacgg	cttcaccatc	1680
	gaatccaagc	catccgagga	gctactagag	ggccagccgg	tgctcctgag	ctgccacggc	1740
	gacagctaca	agtacgagca	tctgcgctgg	taccgcctca	acctgtccac	gctgcacgat	1800
	gcgcacggga	acccgcttct	gctcgactgc	aagaacgtgc	atctgttcgc	caccctctg	1860
	gccgccagcc	tggaggaggt	ggcacctggg	gcgcgccacg	ccacgctcag	cctgagtatc	1920
25	ccccgcgtcg	cgcccagaca	cgagggccac	tatgtgtgcg	aagtgcgaaga	ccggcgccgc	1980
	catgacaagc	actgccacaa	gaagtacctg	tcggtgcagg	ccctggaagc	ccctcggtc	2040
	acgcagaact	tgaccgacct	cctggtgaac	gtgagcgact	cgctggagat	gcagtgcctt	2100
	gtggccggag	cgcacgcgcc	cagcatcgtg	tggtacaaag	acgagaggct	gctggaggaa	2160
	aagtctggag	tcgacttggc	ggactccaac	cagaagctga	gcatccagcg	cgtgcgcgag	2220
30	gaggatgcgg	gacgctatct	gtgcagcgtg	tgcaacgcca	agggctgcgt	caactcctcc	2280
	ggcagcgtgg	ccgtggaagg	ctccgaggat	aagggcagca	tggagatcgt	gatccttgtc	2340
	ggtaccggcg	tcatcgctgt	cttcttctgg	gtcctcctcc	tcctcatctt	ctgtaacatg	2400
	aggaggccgg	cccacgcaga	catcaagacg	ggctacctgt	ccatcatcat	ggaccccggg	2460
	gaggtgcctc	tggaggagca	atgcgaatac	ctgtcctacg	atgccagcca	gtgggaattc	2520
35	ccccgagagc	ggctgcacct	ggggagagtg	ctcggctacg	gcgccttcgg	gaagggtggtg	2580
	gaagcctccg	ctttcggcat	ccacaagggc	agcagctgtg	acaccgtggc	cgtgaaaatg	2640
	ctgaaagagg	gcgccacggc	cagcgagcag	cgcgcgctga	tgtcggagct	caagatcctc	2700
	attcacatcg	gcaaccacct	caacgtggtc	aaactcctcg	gggcgtgcac	caagccgcag	2760
	ggccccctca	tggtgatcgt	ggagtctctg	aagtaaggca	acctctccaa	cttcctgcgc	2820
40	gccaaagcgg	acgccttcag	cccctgcgcg	gagaagtctc	ccgagcagcg	cggacgcttc	2880
	cgcgcgatgg	tggagctcgc	caggctggat	cggaggcggc	cggggagcag	cgacaggggtc	2940
	ctcttcgcgc	ggttctcgaa	gaccgagggc	ggagcgaggg	gggcttctcc	agaccaagaa	3000
	gctgaggacc	tgtggctgag	cccgtgacc	atggaagatc	ttgtctgcta	cagcttccag	3060
	gtggccagag	ggatggagtt	cctggcttcc	cgaagtgca	tcacacagaga	cctggctgct	3120
45	cggaaacattc	tgctgtcgga	aagcgacgtg	gtgaagatct	gtgactttgg	ccttgcccgg	3180
	gacatctaca	aagaccccga	ctacgtccgc	aagggcagtg	cccggctgcc	cctgaagtgg	3240
	atggcccctg	aaagcatctt	cgacaagggtg	tacaccacgc	agagtgcagt	gtggtccttt	3300
	ggggtgcttc	tctgggagat	cttctctctg	ggggcctccc	cgtaccctgg	ggtgcagatc	3360
	aatgaggagt	tctgccagcg	gctgagagac	ggcacaagga	tgaggggccc	ggagctggcc	3420
50	actcccgcga	tacgcgcgat	catgctgaag	tgctgggtccg	gagaccccaa	ggcgagacct	3480
	gcattctcgg	agctgggtga	gatcctgggg	gacctgtctc	agggcagggg	cctgcaagag	3540
	gaagaggagg	tctgcatggc	cccgcgcagc	tctcagagct	cagaagaggg	cagcttctcg	3600
	caggtgtcca	ccatggccct	acacatcgcc	caggctgacg	ctgaggacag	cccgccaaagc	3660
	ctgcagcgcc	acagcctggc	cgccaggtat	tacaactggg	tgctccttcc	cgggtgcctg	3720
55	gccagagggg	ctgagacccg	tggttccctcc	aggatgaaga	catttgagga	attccccatg	3780
	accccaacga	cttacaagag	ctctgtggac	aaccagacag	acagtgggat	ggtgctggcc	3840
	tcggaggagt	ttgagcagat	agagagcagg	catagacaag	aaagcggtct	caggtag	3897
60	<210>	97					
	<211>	4071					
	<212>	DNA					

<213> Homo sapiens

<300>

<302> KDR

5 <310> AF063658

<400> 97

	atggagagca	agggtgctgct	ggccgctcgcc	ctgtgggtctct	gcgtggagac	ccggggccgcc	60
	tctgtgggtt	tgcctagtgt	ttctcttgat	ctgcccaggc	tcagcatata	aaaagacata	120
10	cttacaatta	aggctaatac	aactcttcaa	attacttgca	ggggacagag	ggacttggac	180
	tggccttggc	ccaataatca	gagtggcagt	gagcaaaggg	tggaggtgac	tgagtgcagc	240
	gatggcctct	tctgtaagac	actcacaatt	ccaaaagtga	tcggaaatga	cactggagcc	300
	tacaagtgtc	tctaccggga	aactgacttg	gcctcgggtca	tttatgtcta	tgttcaagat	360
	tacagatctc	catttattgc	ttctgttagt	gaccaacatg	gagtcgtgta	cattactgag	420
15	aacaaaaaca	aaactgtggg	gattccatgt	ctcgggtcca	tttcaaactc	caacgtgtca	480
	ctttgtgcaa	gatacccaga	aaagagattt	gttcttgatg	gtaacagaat	ttcctgggac	540
	agcaagaagg	gctttactat	tcccagctac	atgatcagct	atgctggcat	ggtcttctgt	600
	gaagcaaaaa	ttaatgatga	aagtaccag	tctattatgt	acatagttgt	cgttgtaggg	660
	tataggattt	atgatgtggg	tctgagtcgg	tctcatggaa	ttgaactatc	tggtggagaa	720
20	aagcttgtct	taaatgtgtac	agcaagaact	gaactaaatg	tggggattga	cttcaactgg	780
	gaataccctt	cttcgaagca	tcagcataag	aaacttgtaa	accgagacct	aaaaaccag	840
	tctgggagtg	agatgaagaa	atttttgagc	accttaacta	tagatgggtg	aaccggaggt	900
	gaccaaggat	tgtacacctg	tgcagcatcc	agtgggctga	tgaccaagaa	gaacagcaca	960
	tttgtcaggg	tccatgaaaa	accttttggt	gcttttgtaa	gtggcatgga	atctctgggtg	1020
25	gaagccacgg	tgggggagcg	tgtcagaatc	cctgcgaagt	accttggtta	ccccacccca	1080
	gaaataaaat	ggtataaaaa	tggaaatacc	cttgagtcca	atcacacaat	taaagcgggg	1140
	catgtactga	cgattatgga	agtgaagtga	agagacacag	gaaattacac	tgatcatcctt	1200
	accaatccca	tttcaaagga	gaagcagagc	catgtgggtc	ctctggttgt	gtatgtccca	1260
	cccagatttg	gtgagaaatc	tctaattctc	cctgtgggatt	cctaccagta	cggcaccact	1320
30	caaacgctga	catgtacggg	ctatgccatt	cctccccgc	atcacatcca	ctggtatttg	1380
	cagttggagg	aagagtgcgc	caacgagccc	agccaagctg	tctcagtgac	aaaccacata	1440
	ccttgtgaag	aatggaagaag	tgtggaggac	ttccaaggag	gaaataaaat	tgaagttaat	1500
	aaaaatcaat	ttgctcta	tgaaggaaaa	aacaaaactg	taagtaccct	tgttatccaa	1560
	gcggcaaatg	tgtcagcttt	gtacaaatgt	gaagcggtea	acaaagtccg	gagaggagag	1620
35	agggtgatct	ccttccacgt	gaccaggggt	cctgaaatta	ctttgcaacc	tgacatgcag	1680
	cccactgagc	aggagagcgt	gtctttgtgg	tgcactgcag	acagatctac	gtttgagaac	1740
	ctcacatggg	acaagcttgg	cccacagcct	ctgccaatcc	atgtgggaga	gttgcccaca	1800
	cctgtttgca	agaacttgga	tactctttgg	aaattgaatg	ccaccatgtt	ctctaatagc	1860
	acaaatgaca	ttttgatcat	ggagcttaag	aatgcatcct	tgcaggacca	aggagactat	1920
40	gtctgccttg	ctcaagacag	gaagaccaag	aaaagacatt	gcgtgggtcag	gcagctcaca	1980
	gtcttagagc	gtgtggcacc	cacgatcaca	ggaacactgg	agaatcagac	gacaagtatt	2040
	ggggaaagca	ctgaaagtctc	atgcacggca	tctgggaatc	cccctccaca	gatcatgtgg	2100
	tttaaagata	atgagaccct	tgtagaagac	tcaggcattg	tattgaagga	tgggaaccgg	2160
	aacctcacta	tccgcagagt	gaggaaggag	gacgaaggcc	tctacacctg	ccaggcatgc	2220
45	agtgttcttg	gctgtgcaaa	agtggaggca	tttttcataa	tagaagggtg	ccaggaaaa	2280
	acgaacttgg	aaatcattat	tctagttagc	acggcgggtg	ttgccatgtt	cttctggcta	2340
	cttcttgctc	tcattcctacg	gaccgttaag	cgggccaatg	gaggggaact	gaagacaggc	2400
	tacttgtcca	tcgtcatgga	tccagatgaa	ctcccattgg	atgaacattg	tgaacgactg	2460
	ccttatgatg	ccagcaaatg	ggaattcccc	agagaccggc	tgaagctagg	taagcctctt	2520
50	ggccgtgggtg	ccttttgcca	agtgattgaa	gcagatgcct	ttggaattga	caagacagca	2580
	acttgcagga	cagtagcagt	caaaatgttg	aaagaaggag	caacacacag	tgagcatcga	2640
	gctctcatgt	ctgaactcaa	gatcctcatt	catattgggtc	accatctcaa	tgtgggtcaac	2700
	cttctaggtg	cctgtaccaa	gccaggaggg	ccactcatgg	tgatttgtgga	attctgcaaa	2760
	tttggaiaacc	tgtccactta	cctgaggagc	aagagaaatg	aatttgtccc	ctacaagacc	2820
55	aaaggggcac	gattccgtca	agggaaagac	tacgttggag	caatccctgt	ggatctgaaa	2880
	gggcgcttgg	acagcatcac	cagtagccag	agctcagcca	gctctggatt	tgtggaggag	2940
	aagtccttca	gtgatgtaga	agaagaggaa	gctcctgaag	atctgtataa	ggacttctctg	3000
	accttggagc	atctcatctg	ttacagcttc	caagtggcta	agggcatgga	gttcttggca	3060
	tcgcgaaagt	gtatccacag	ggacctggcg	gcacgaaata	tcctcttatc	ggagaagaac	3120
60	gtgggttaaaa	tctgtgactt	tggccttggc	cgggatattt	ataaagatcc	agattatgtc	3180
	agaaaaggag	atgctcgcct	ccctttgaaa	tggatggccc	cagaaacaat	ttttgacaga	3240
	gtgtacacaa	tccagagtga	cgtctggtct	tttgggtgtt	tgctgtggga	aatattttcc	3300

```

    ttaggtgctt ctccatatcc tggggtaaaag attgatgaag aattttgtag gcgattgaaa 3360
    gaaggaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aaatgtacca gaccatgctg 3420
    gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagttggt ggaacatttg 3480
    ggaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaag actacattgt tcttccgata 3540
5    tcagagactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgacctacctc acctgtttcc 3600
    tgtatggagg aggaggaagt atgtgacccc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660
    agtcagtatc tgcagaacag taagcgaaag agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720
    gatatcccgt tagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780
    ggtatgggtc ttgcctcaga agagctgaaa actttggaag acagaaccaa attatctcca 3840
10    tcttttgggtg gaatggtgcc cagcaaaaagc agggagtctg tggcatctga aggctcaaac 3900
    cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960
    agtgagggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaacggg tagcacagcc 4020
    cagattctcc agcctgactc ggggaccaca ctgagctctc ctctgttta a 4071

15    <210> 98
        <211> 1410
        <212> DNA
        <213> Homo sapiens

20    <300>
        <302> MMP1
        <310> M13509

25    <400> 98
    atgcacagct ttccctccact gctgctgctg ctgttctggg gtgtgggtgtc tcacagcttc 60
    ccagcgactc tagaaacaca agagcaagat gtggacttag tccagaaata cctggaaaaa 120
    tactacaacc tgaagaatga tgggaggcaa gttgaaaagc ggagaaatag tggcccagtg 180
    gttgaaaaat tgaagcaaat gcaggaattc tttgggctga aagtgactgg gaaaccagat 240
30    gctgaaaccc tgaaggtgat gaagcagccc agatgtggag tgacctgatgt ggctcagttt 300
    gtccctcactg agggaaaccc tcgctgggag caaacacatc tgaggtagag gattgaaaat 360
    tacacgccag atttgccaaag agcagatgtg gacctgcca ttgagaaagc cttccaactc 420
    tggagtaatg tcacacctct gacattcacc aaggtctctg aggggtcaagc agacatcatg 480
    atatcttttg tcaggggaga tcatcgggac aactctcctt ttgatggacc tggagggaaat 540
35    cttgctcatg cttttcaacc agggccaggt attggagggg atgctcattt tgatgaagat 600
    gaaaggtgga ccaacaattt cagagagtag aacttacatc gtgttgcggc tcatgaactc 660
    ggccattctc ttggactctc ccattctact gatatcgggg ctttgatgta ccctagctac 720
    accttcagtg gtgatgttca gctagctcag gatgacattg atggcatcca agccatatat 780
    ggacgttccc aaaatcctgt ccagcccatc ggcccacaaa ccccaaaaagc gtgtgacagt 840
40    aagctaacct ttgatgctat aactacgatt cggggagaag tgatgttctt taaagacaga 900
    ttctacatgc gcacaaatcc cttctaccgg gaagttgagc tcaatttcat tctgttttc 960
    tggccacaac tgccaaatgg gcttgaagct gcttacgaat ttgccgacag agatgaagtc 1020
    cggtttttca aagggaataa gtactgggct gttcagggac agaatgtgct acacgggatac 1080
    cccaaggaca tctacagctc ctttggcttc cctagaactg tgaagcatat cgatgctgct 1140
45    ctttctgagg aaaacactgg aaaaacctac ttctttgttg ctaacaaata ctggagggat 1200
    gatgaatata aacgatctat ggatccaagt tatcccaaaa tgatagcaca tgactttcct 1260
    ggaattggcc acaaagtga tgcatgtttc atgaaagatg gatttttcta tttctttcat 1320
    ggaacaagac aatacaaat tgatcctaaa acgaagagaa ttttgactct ccagaaagct 1380
    aatagctggt tcaactgcag gaaaaattga 1410

50    <210> 99
        <211> 1743
        <212> DNA
        <213> Homo sapiens

        <300>
        <302> MMP10
        <310> XM006269

60    <400> 99
    aaagaaggta agggcagtg gaatgatgca tcttgcatte cttgtgctgt tgtgtctgcc 60

```

agtctgctct gcctatcctc tgagtggggc agcaaaagag gaggactcca acaaggatct 120
 tgcccagcaa tacctagaaa agtactacaa cctcgaaaag gatgtgaaac agtttagaag 180
 aaaggacagt aatctcattg ttaaaaaaat ccaaggaatg cagaagttcc ttgggttga 240
 5 ggtgacaggg aagctagaca ctgacactct ggaggtgatg cgcaagccca ggtgtggagt 300
 tcctgacgtt ggtcacttca gctcctttcc ttggcatgcc aagtggagga aaacccacct 360
 tacatacagg attgtgaatt atacaccaga ttggccaaga gatgctgttg attctgccat 420
 tgagaaagct ctgaaagtct gggaagaggt gactccactc acattctcca ggctgtatga 480
 aggagaggct gatataatga tctcttttgc agttaaagaa catggagact tttactcttt 540
 tgatggccca ggacacagtt tggctcatgc ctacccacct ggacctgggc tttatggaga 600
 10 tattcacttt gatgatgatg aaaaatggac agaagatgca tcaggcacca atttattcct 660
 cgttgctgct catgaacttg gccactccct ggggctcttt cactcagcca acactgaagc 720
 tttgatgtac ccactctaca actcattcac agagctcgcc cagttccgcc tttcgcaaga 780
 tgatgtgaat ggcattcagt ctctctacgg acctcccct gcctctactg aggaacccct 840
 ggtgcccaca aaatctgttc ctctgggatac tgagatgcca gccaaagtgtg atcctgcttt 900
 15 gtcccttcgat gccatcagca ctctgagggg agaatatctg ttcttttaaag acagatatatt 960
 ttggcgaga tcccactgga accctgaacc tgaatttcat ttgatttctg cattttggcc 1020
 ctctcttcca tcatatttgg atgctgcata tgaagttaac agcagggaca ccgtttttat 1080
 ttttaaagga aatgagttct gggccatcag aggaaatgag gtacaagcag gttatccaag 1140
 20 aggcattccat accctgggtt ttctccaac cataaggaaa attgatgcag ctgtttctga 1200
 caaggaaaaa aagaaaacat acttctttgc agcggacaaa tactggagat ttgatgaaaa 1260
 tagccagtcc atggagcaag gcttccctag actaatagct gatgactttc caggagttga 1320
 gcctaagggt gatgctgtat tacaggcatt tggatttttc tacttcttca gtggatcatc 1380
 acagtttgag tttgacccca atgccaggat ggtgacacac atattaaaga gtaacagctg 1440
 gttacattgc taggcgagat agggggaaga cagatatggg tgtttttaat aaatctaata 1500
 25 attattcatc taatgtatta tgagccaaaa tgggttaatt ttcttgcatg ttctgtgact 1560
 gaagaagatg agccttgcat atatctgcat gtgtcatgaa gaatgtttct ggaattcttc 1620
 acttgctttt atattgcact gaacagaatt aagaaatact catgtgcaat aggtgagaga 1680
 atgtattttc atagatgtgt tattacttcc tcaataaaaa gttttatttt gggcctgttc 1740
 30 ctt 1743

 <210> 100
 <211> 1467
 <212> DNA
 35 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> MMP11
 <310> XM009873
 40
 <400> 100
 atggctccgg ccgcctggct ccgcagcgcg gccgcgcgcg cctcctgccc cccgatgctg 60
 ctgctgctgc tccagccgcc gccgctgctg gcccgggctc tgccgcggga cgcccaccac 120
 ctccatgccg agaggagggg gccacagccc tggcatgcag ccctgccag tagcccggca 180
 45 cctgcccctg ccacgcagga agcccccg cctgccagca gcctcaggcc tccccgtgt 240
 ggcgtgcccc acccatctga tgggtgagt gccgcgaacc gacagaagag gttcgtgctt 300
 tctggcgggc gctgggagaa gacggacctc acctacagga tccttcggtt cccatggcag 360
 ttggtgcagg agcaggtgcg gcagacgatg gcagaggccc taaaggtatg gagcgaatg 420
 acgccactca cctttactga ggtgcacgag ggccgtgctg acatcatgat cgacttcgcc 480
 50 aggtactggc atggggacga cctgccgttt gatgggcctg ggggcaccc tggccatgcc 540
 ttcttcccca agactcaccg agaaggggat gtccacttcg actatgatga gacctggact 600
 atcggggatg accagggcac agacctgctg cagggtggcag cccatgaatt tggccacgtg 660
 ctggggctgc agcacacaac agcagccaag gccctgatgt ccgccttcta cacctttcgc 720
 taccactga gtctcagccc agatgactgc aggggcttcc aacacctata tggccagccc 780
 55 tggccactg tcacctccag gacccagcc ctgggcccc aggctgggat agacaccaat 840
 gagattgcac cgcctggagc agacgcccgc ccagatgcct gtgaggcctc ctttgacgcg 900
 gtctccacca tccgaggcga gctcttttcc ttcaaagcgg gctttgtgtg gcgcctccgt 960
 gggggccagc tgcagcccgc ctacccagca ttggcctctc gccactggca gggactgccc 1020
 agccctgtgg acgctgcctt cgaggatgcc cagggccaca tttggttctt ccaaggctgt 1080
 60 cagtactggg tgtacgacgg tgaaaagcca gtccctgggc cgcacccct caccgagctg 1140
 ggcctgggtg gggtcccggt ccatgctgcc ttggctggg gtcccagaa gaacaagatc 1200
 tactttctcc gaggcaggga ctactggcgt ttccacccca gcacccggcg tgtagacagt 1260

cccgtgcccc gcagggccac tgactggaga ggggtgccct ctgagatcga cgctgccttc 1320
 caggatgctg atggctatgc ctacttcctg cgcggccgcc tctactggaa gtttgacctt 1380
 gtgaagggtga aggctctgga aggcttcccc cgtctcgtgg gtcttgactt ctttggtgtg 1440
 gccgagcctg ccaacacttt cctctga 1467

5

<210> 101
 <211> 1653
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10

<300>
 <302> MMP12
 <310> XM006272

15

<400> 101
 atgaagtttc ttctaatact gctcctgcag gccactgctt ctggagctct tcccctgaac 60
 agctctacaa gcctggaaaa aaataatgtg ctatttggtg agagatactt agaaaaattt 120
 tatggccttg agataaacia acttccagtg acaaaaatga aatatagtgg aaacttaatg 180
 aagggaaaaa tccaagaaat gcagcacttc ttgggtctga aagtgaccgg gcaactggac 240
 acatctaccc tggagatgat gcacgcacct cgatgtggag tccccgatgt ccatcatttc 300
 agggaaatgc cagggggggc cgtatggagg aaacattata tcacctacag aatcaataat 360
 tacacacctg acatgaaccg tgaggatgtt gactacgcaa tccggaaagc tttccaagta 420
 tggagttaat ttaccccctt gaaattcagc aagattaaca caggcatggc tgacattttg 480
 gtggtttttg cccgtggagc tcatggagac ttccatgctt ttgatggcaa aggtggaatc 540
 tagcccatg cttttggacc tggatctggc attggagggg atgcacattt cgatgaggac 600
 gaattctgga ctacacattc aggagnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 660
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 720
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 780
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 840
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 900
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnngagag gatccaaagg ccgtaatgtt ccccacctac 960
 aaatatgttg acatcaacac atttcgcctc tctgctgatg acatacgtgg cattcagctc 1020
 ctgtatggag acccaaaaga gaaccaacgc ttgccaaatc ctgacaattc agraccagct 1080
 ctctgtgacc ccaatttgag ttttgatgct gtcactaccg tgggaaataa gatctttttc 1140
 ttcaaagaca ggttcttctg gctgaagggt tctgagagac caaagaccag tggttaattta 1200
 atttcttctc tatggccaac cttgccatct ggcattgaag ctgcttatga aattgaagcc 1260
 agaaatcaag tttttctttt taaagatgac aaatactggt taattagcaa ttttaagacca 1320
 gagccaaatt atcccaagag catacattct tttggttttc ctaactttgt gaaaaaaatt 1380
 gatgcagctg tttttaaccc acgtttttat aggacctact tctttgtaga taaccagtat 1440
 tggaggtatg atgaaaggag acagatgatg gaccctggtt atcccaaaact gattaccaag 1500
 aacttccaag gaatcggggc taaaattgat gcagctctct actctaaaaa caaatactac 1560
 tatttcttcc aaggatctaa ccaatttgaa tatgacttcc tactccaacg tatcaccaaa 1620
 acactgaaaa gcaatagctg gtttggttgt tag 1653

45

<210> 102
 <211> 1416
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50

<400> 102
 atgcatccag gggctcctggc tgccttcctc ttcttgagct ggactcattg tcggggccctg 60
 ccccttccca gtgggtggtga tgaagatgat ttgtctgagg aagacctcca gtttgagag 120
 cgctacctga gatcatacta ccatacctaca aatctcgagg gaactcctga ggagaatgca 180
 gcaagctcca tgactgagag gctccgagaa atgcagtctt tcttcggctt agaggtgact 240
 ggcaaaacttg acgataacac cttagatgtc atgaaaaagc caagatgcgg ggctcctgat 300
 gtgggtgaat acaatgtttt ccctcgaaact cttaaatggt ccaaaatgaa tttaacctac 360
 agaattgtga attacacccc tgatatgact cattctgaag tcgaaaaggc attcaaaaaa 420
 gccttcaaag tttggtccga tgaactcct ctgaatttta ccagacttca cgatggcatt 480
 gctgacatca tgatctcttt tggaatttaag gagcatggcg acttctaccc atttgatggg 540
 ccctctggcc tgctggctca tgcttttctt cctggggcaa attatggagg agatgcccat 600

60

```

    tttgatgatg atgaaacctg gacaagtagt tccaaagggt acaacttggt tcttggtgct 660
    gcgcatgagt tcggccactc cttaggtctt gaccactcca aggaccctgg agcactcatg 720
    tttcctatct acacctacac cggcaaaagc cactttatgc ttctgatga cgatgtacaa 780
    gggatccagt ctctctatgg tccaggagat gaagacccca accctaaaca tccaaaaacg 840
5    ccagacaaat gtgacccttc cttatccctt gatgccatta ccagtctccg aggagaaaca 900
    atgatcttta aagacagatt cttctggcgc ctgcatcctc agcagggtga tgcggagctg 960
    tttttaacga aatcattttg gccagaactt cccaaccgta ttgatgctgc atatgagcac 1020
    ccttctcatg acctcatctt catcttcaga ggtagaaaat tttgggctct taatggttat 1080
    gacattctgg aaggttatcc caaaaaata tctgaactgg gtcttccaaa agaagttaag 1140
10    aagataagtg cagctgttca ctttgaggat acaggcaaga ctctcctggt ctcaggaaac 1200
    caggctctga gatagatga tactaaccat attatggata aagactatcc gagactaata 1260
    gaagaagact tcccaggaat tgggtgataa gtagatgctg tctatgagaa aaatggttat 1320
    atctattttt tcaacggacc catacagttt gaatacagca tctggagtaa ccgtattggt 1380
    cgcgctcatgc cagcaaattc cattttgtgg tggttaa 1416
15

    <210> 103
    <211> 1749
    <212> DNA
20    <213> Homo sapiens

    <300>
    <302> MMP14
    <310> NM004995
25

    <400> 103
    atgtctcccg ccccaagacc cccccgttgt ctctgctcc ccttgctcac gctcggcacc 60
    gcgctcgctt ccctcggttc ggcccaaaagc agcagcttca gcccgaagc ctggctacag 120
    caatatggct acctgcctcc cggggaccta cgtaccaca cacagcgctc accccagtc 180
30    ctctcagcgg ccctcgctgc catgcagaag ttttacggct tgcaagtaac aggcaagct 240
    ctgtgcagaca ccatgaagc catgaggcgc ccccgatgtg gtgttccaga caagtttggg 300
    gctgagatca aggcgaatgt tcgaaggaa cgtacgcca tccagggtct caaatggcaa 360
    cataatgaaa tcactttctg catccagaat tacaccccca aggtgggcga gtatgccaca 420
    tacgaggcca ttcgcaaggc gttccgcgtg tgggagagt ccacaccact gcgcttcgcg 480
35    gaggtgcctt atgcctacat ccgtgagggc catgagaagc aggcgacat catgatcttc 540
    tttgccgagg gcttccatgg cgacagcac cccttcgatg gtgaggcgcg cttcctggcc 600
    catgcctact tcccaggccc caacattgga ggagacacc actttgactc tgccgagcct 660
    tggactgtca ggaatgagga tctgaatgga aatgacatct tcctggtggc tgtgcacgag 720
    ctggggccatg ccctggggct cgagcattcc agtgaccct cggccatcat ggcacccttt 780
40    taccagtgga tggacacgga gaattttgtg ctgccgatg atgaccgcg gggcatccag 840
    caactttatg ggggtgagtc agggttcccc accaagatgc cccctcaacc caggactacc 900
    tcccggcctt ctgttcctga taaacccaaa accccacct atggggccaa catctgtgac 960
    gggaactttg acaccgtggc catgctccga ggggagatgt ttgtcttcaa ggagcgctgg 1020
    ttctggcggg tgaggaataa ccaagtgat gatggatacc caatgcccat tggccagttc 1080
45    tggcggggcc tgctgctgc catcaacact gcctacgaga ggaaggatgg caaattcgtc 1140
    ttcttcaaag gagacaagca ttgggtgttt gatgaggcgt ccctggaacc tggctacccc 1200
    aagcacatta aggagctggg ccgagggtgt cctaccgaca agattgatgc tgctctcttc 1260
    tggatgccca atggaaagac ctacttcttc cgtggaaaca agtactaccg tttcaacgaa 1320
    gagctcaggg cagtggatag cgagtacccc aagaacatca aagtctggga agggatccct 1380
50    gagtctccca gaggtcatt catgggcagc gatgaagtct tcacttactt ctacaagggg 1440
    aacaaatact ggaaattcaa caaccagaag ctgaaggtag aaccgggcta cccaagtca 1500
    gccctgaggg actggatggg ctgcccatcg ggaggccggc cggatgaggg gactgaggag 1560
    gagacggagg tgatcatcat tgaggtggac gaggagggcg gcggggcggt gagcgcggt 1620
    gccgtggtgc tgcccgtgct gctgctgctc ctggtgctgg cgggtggcct tgcagcttc 1680
55    ttcttcagac gccatgggac ccccaggcga ctgctctact gccagcgttc cctgctggac 1740
    aaggctctga

    <210> 104
60    <211> 2010
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

<300>
 <302> MMP15
 <310> NM002428

5

<400> 104

	atgggcagcg	acccgagcgc	gcccggacgg	ccgggctgga	cgggcagcct	cctcggcgac	60
	cgggaggagg	cggcgcggcc	gcgactgctg	ccgctgctcc	tggtgcttct	gggctgcctg	120
	ggccttggcg	tagcggccga	agacgcggag	gtccatgccg	agaactggct	gcggctttat	180
10	ggctacctgc	ctcagcccag	ccgccatatg	tccaccatgc	gttccgccc	gatcttggcc	240
	tcggcccttg	cagagatgca	gcgcttctac	gggatcccag	tcaccgggtg	gctcgacgaa	300
	gagaccaagg	agtggatgaa	gcggccccgc	tgtggggtgc	cagaccagtt	cggggtacga	360
	gtgaaagcca	acctgcggcg	gcgtcggaag	cgctacgccc	tcaccgggag	gaagtggaa	420
	aaccaccatc	tgaccttttag	catccagaac	tacacggaga	agttgggctg	gtaccactcg	480
15	atggaggcgg	tgcgcagggc	cttccgcgtg	tgggagcagg	ccacgcccct	ggtcttccag	540
	gaggtgccct	atgaggacat	ccggtcgcg	cgacagaagg	aggccgacat	catgggtactc	600
	tttgccctctg	gcttccacgg	cgacagctcg	ccgtttgatg	gcaccgggtg	ctttctggcc	660
	cacgcctatt	tccttgccc	cggcctaggg	ggggacaccc	attttgacgc	agatgagccc	720
	tggaccttct	ccagcactga	cctgcattga	aacaacctct	tcctgggtgg	agtgcattgag	780
20	ctggggccacg	cgctggggct	ggagcactcc	agcaacccca	atgccatcat	ggcgccgttc	840
	taccagtggga	aggacgttga	caacttcaag	ctgcccggag	acgatctccg	tggcatccag	900
	cagctctacg	gtaccccgaga	cggtcagcca	cagcctaccc	agcctctccc	cactgtgacg	960
	ccacggcgcc	caggccggcc	tgaccaccgg	ccgcccggcc	ctcccagcc	accaccccca	1020
	ggtgggaagc	cagagcggcc	cccaaagccg	ggccccccag	tcagcccccg	agccacagag	1080
25	cggccccgacc	agtatggccc	caacatctgc	gacggggact	ttgacacagt	ggccatgctt	1140
	cgcgggggaga	tggttcgtgtt	caagggccgc	tggttctggc	gagtcgggca	caaccgcgtc	1200
	ctggacaact	atcccattgc	catcgggcac	ttctggcgtg	gtctgcccgg	tgacatcagt	1260
	gctgcctacg	agcgccaaga	cggtcgtttt	gtctttttca	aaggtagccg	ctactggctc	1320
	tttcgagaag	cgaacctgga	gcccggctac	ccacagccgc	tgaccagcta	tggcctgggc	1380
30	atccccctatg	accgcattga	cacggccatc	tggtgggagc	ccacaggcca	caccttcttc	1440
	ttccaagagg	acaggtactg	gcgcttcaac	gaggagacac	agcgtggaga	ccctgggtac	1500
	cccaagccca	tcagtgtctg	gcaggggatc	cctgcctccc	ctaaaggggc	cttccctgagc	1560
	aatgacgcag	cctacacctg	cttctacaag	ggcaccaaat	actggaaatt	cgacaatgag	1620
	cgctgcgga	tggagccccg	ctaccccaag	tcctatcctg	gggacttcat	gggctgccag	1680
35	gagcacgtgg	agccaggccc	ccgatggccc	gacgtggccc	ggccgcctt	caacccccac	1740
	gggggtgcag	agcccggggc	ggacagcgca	gagggcgacg	tgggggatgg	ggatggggac	1800
	tttggggccg	gggtcaacaa	ggacgggggc	agccgcgtgg	tggtgcagat	ggaggagggtg	1860
	gcacggacgg	tgaacgtggt	gatggtgctg	gtgccactgc	tgctgctgct	ctgcgtcctg	1920
	ggcctcacct	acgcgtggt	gcagatgcag	cgcaagggtg	cgccacgtgt	cctgctttac	1980
40	tgcaagcgct	cgctgcagga	gtgggtctga				2010

<210> 105
 <211> 1824
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45

<300>
 <302> MMP16
 <310> NM005941

50

<400> 105

	atgatcttac	tcacattcag	cactggaaga	cggttggatt	tcgtgcatca	ttcgggggtg	60
	tttttcttgc	aaaccttgct	ttggatttta	tgtgctacag	tctgcggaac	ggagcagtat	120
55	ttcaatgtgg	aggtttggtt	acaaaagtac	ggctaccttc	caccgactga	cccagaatg	180
	tcagtgtctg	gctctgcaga	gacctgcag	tctgccctag	ctgccatgca	gcagttctat	240
	ggcattaaca	tgacaggaaa	agtggacaga	aacacaattg	actggatgaa	gaagccccga	300
	tgcggtgtac	ctgaccagac	aagaggtagc	tcctaaattt	atattcgctg	aaagcgatat	360
	gcattgacag	gacagaaatg	gcagacaaag	cacatcactt	acagtataaa	gaacgtaact	420
60	ccaaaagtac	gagaccctga	gactcgtaaa	ctctattcgc	gtgcctttga	tgtgtggcag	480
	aatgttaactc	ctctgacatt	tgaagaagtt	ccctacagtg	aattagaaaa	tggcaaacgt	540
	gatgtggata	taaccattat	ttttgcatct	ggtttccatg	gggacagctc	tccttttgat	600

5 ggagagggag gatttttggc acatgcctac ttccctggac caggaattgg aggagatacc 660
 catttttgact cagatgagcc atggacacta ggaaatccta atcatgatgg aaatgactta 720
 tttctttag cagtccatga actgggacat gctctgggat tggagcattc caatgacccc 780
 actgccatca tggctccatt ttaccagtac atggaaacag acaacttcaa actacctaata 840
 gatgattttac agggcatcca gaaaatatat ggcccacctg acaagattcc tccacctaca 900
 agacctctac cgacagtgcc cccacaccgc tctattcctc cggctgaccc aaggaaaaat 960
 gacaggccaa aacctcctcg gctccaacc ggcagaccct cctatcccgg agccaaaccc 1020
 aacatctgtg atgggaactt taacactcta gctattcctc gtcgtgagat gtttgttttc 1080
 aaggaccagt gggttttggcg agtgagaaac aacaggggtga tggatggata cccaatgcaa 1140
 10 attacttact tctggcgggg cttgcctcct agtatcgatg cagtttatga aaatagcgac 1200
 gggaattttt tgttctttaa aggtaacaaa tattgggtgt tcaaggatac aactcctcaa 1260
 cctggttacc ctcagtactt gataaccctt ggaagtggaa tccccctca tgggtattgat 1320
 tcagccattt ggtgggagga cgtcgggaaa acctatttct tcaagggaga cagatattgg 1380
 agatatagtg aagaaatgaa aacaatggac cctggctatc ccaagccaat cacagtctgg 1440
 15 aaagggatcc ctgaatctcc tcagggagca tttgtacaca aagaaaatgg ctttacgtat 1500
 ttctacaaag gaaaggagta ttggaaattc aacaaccaga tactcaaggt agaacctgga 1560
 catccaagat ccacctcaa ggattttatg ggctgtgatg gaccaacaga cagagttaaa 1620
 gaaggacaca gccaccaga tgatgtagac attgtcatca aactggacaa cacagccagc 1680
 actgtgaaag ccatagctat tgtcattccc tgcattctgg ccttatgcct ccttgtattg 1740
 20 gtttactctg tgttccagtt caagggaaa ggaacacccc gccacatact gtactgtaaa 1800
 cgctctatgc aagagtgggt gtga 1824

25 <210> 106
 <211> 1560
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

30 <300>
 <302> MMP17
 <310> NM004141

35 <400> 106
 atgcagcagt ttggtggcct ggagggccacc ggcacccctg acgagggccac cctgggcccctg 60
 atgaaaaccc cagctgtctc cctgccagac ctccctgtcc tgacccaggc tcgcaggaga 120
 cgccaggctc cagccccac caagtggaaac aagaggaacc tgcgtggag ggtccggacg 180
 ttcccacggg actcaccact ggggcacgac acgggtgcgtg cactcatgta ctacgcctc 240
 aagggtctgga ggcacattgc gcccctgaac ttcccacgag tggcggggcag caccgccgac 300
 40 atccagatcg acttctccaa ggccgaccat aacgacggct accccttcga cggccccggc 360
 ggcacgctgg cccacgcctt cttcccggc caccaccaca ccgcccggga ccccacttt 420
 gacgatgacg aggcctggac cttccgctcc tcggatgccc acgggatgga cctgtttgca 480
 gtggctgtcc acgagtttgg ccacgccatt ggggttaagc atgtggccgc tgcacactcc 540
 atcatgcggc cgtactacca gggcccgggtg ggtgaccgcg tgcgctacgg gctcccctac 600
 gaggacaagg tgcgcgtctg gcagctgtac ggtgtgcggg agtctgtgtc tcccacggcg 660
 45 cagcccagag agcctcccct gctgccggag ccccagaca accggtccag cgccccgcc 720
 aggaaggacg tgccccacag atgcagcact cactttgacg cgggtggcca gatccggggg 780
 gaagctttct tcttcaaagg caagtacttc tggcggctga cgcgggaccg gcacctggtg 840
 tccctgcagc cggcacagat gcaccgcttc tggcggggcc tgccgctgca cctggacagc 900
 gtggacgccc tgtacgagcg caccagcgac cacaagatcg tcttctttaa aggagacagg 960
 50 tactgggtgt tcaaggacaa taacgtagag gaaggatacc cgcgccccgt ctccgacttc 1020
 agcctcccgc ctggcggcat cgacgtgcc ttctcctggg cccacaatga caggacttat 1080
 ttctttaagg accagctgta ctggcgctac gatgaccaca cgaggcacat ggaccccgcc 1140
 taccgccccc agagccccct gtggaggggt gtcccagca cgctggacga cgcatgcgc 1200
 tggctccgac gtgcctccta cttcttcctg gccacaggat actggaaagt gctggatggc 1260
 55 gagctggaggt tggcaccggg gtacccacag tccacggccc gggactggct ggtgtgtgga 1320
 gactccagag ccgatggatc tgtggctcgg ggctggacg cggcagaggg gccccgcgc 1380
 cctccaggac aacatgacca gagccgctcg gaggacgggt acgaggtctg ctcatgcacc 1440
 tctggggcat cctctcccc cggggcccca ggcccactgg tggctgccac catgctgctg 1500
 60 ctgctgccgc cactgtcacc aggcgccttg tggacagcgg cccaggccct gacgctatga 1560

<210> 107

<211> 1983
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<302> MMP2
<310> NM004530

<400> 107

10 atggaggcgc taatggcccg gggcgcgctc acgggtcccc tgagggcgct ctgtctctcg 60
ggctgcctgc tgagccacgc cgccgcccgc ccgtcgccca tcatcaagtt ccccgccgat 120
gtcgcgccca aaacggacaa agagttggca gtgcaatacc tgaacacctt ctatggctgc 180
cccaaggaga gctgcaacct gtttgtgctg aaggacacac taaagaagat gcagaagttc 240
tttggactgc ccagacagg tgatcttgac cagaatacca tcgagaccat gcggaagcca 300
15 cgctgcggga acccagatgt ggccaactac aacttcttcc ctcgcaagcc caagtgggac 360
aagaaccaga tcacatacag gatcattggc tacacacctg atctggaccc agagacagtg 420
gatgatgcct ttgctcgtgc cttccaagtc tggagcgatg tgacccact gcggttttct 480
cgaatccatg atggagaggc agacatcatg atcaactttg gccgctggga gcatggcgat 540
ggatacccct ttgacggtaa ggacggactc ctggctcatg ccttcgcccc aggcactggg 600
20 gttgggggag actcccattt tgatgacgat gagctatgga ccttgggaga aggcgaagtg 660
gtccgtgtga agtatggcaa cgccgatggg gactactgca agttcccctt cttgttcaat 720
ggcaaggagt acaacagctg cactgatact ggccgcagcg atggcttctt ctggtgctcc 780
accacctaca actttgagaa ggatggcaag tacggcttct gtcccatga agcctgttc 840
accatgggcg gcaacgctga aggacagccc tgcaagtttc cattccgctt ccagggcaca 900
25 tcctatgaca gctgcaccac tgagggcgc acggatggct accgctggtg cggcaccact 960
gaggactacg accgcgacaa gaagtatggc ttctgcccct agaccgcat gtccactgtt 1020
ggtgggaact cagaagggtg cccctgtgtc ttccccttca ctttcttggg caacaaatat 1080
gagagctgca ccagcgccgg ccgcatgac ggaagatgt ggtgtgagac cacagccaac 1140
tacgatgacg accgcaagtg gggcttctgc cctgaccaag ggtacagcct gttcctcgtg 1200
30 gcagcccacg agtttggcca cgccatgggg ctggagcact cccaagacc tggggccctg 1260
atggcaccga ttacaccta caccaagaac ttccgtctgt ccaggatga catcaagggc 1320
attcaggagc tctatggggc ctctcctgac attgaccttg gcaccggccc cccccccaca 1380
ctgggcccctg tactcctga gatctgcaaa caggacattg tatttgatgg catcgctcag 1440
atccgtggtg agatcttctt cttcaaggac cggttcattt ggcggactgt gacgccacgt 1500
35 gacaagccca tggggcccct gctggtggcc acattctggc ctgagctccc ggaaaagatt 1560
gatgcgggtat agaggcccc acaggaggag aaggctgtgt tctttgcagg gaatgaatac 1620
tggatctact cagccagcac cctggagcga gggtaaccca agccactgac cagcctggga 1680
ctgccccctg atgtccagcg agtggatgcc gcctttaact ggagcaaaaa caagaagaca 1740
tacatctttg ctggagacaa attctggaga tacaatgagg tgaagaagaa aatggatcct 1800
40 ggctttccca agctcatgc agatgcctgg aatgccatcc ccgataacct ggatgccgtc 1860
gtggacctgc agggcgccgg tcacagctac ttcttcaagg gtgcctatta cctgaagctg 1920
gagaacccaa gtctgaagag cgtgaagttt ggaagcatca aatccgactg gctaggctgc 1980
tga 1983

45 <210> 108
<211> 1434
<212> DNA
<213> Homo sapiens

50 <300>
<302> MMP2
<310> XM006271

55 <300>
<302> MMP3
<310> XM006271

<400> 108

60 atgaagagtc ttccaatcct actgttctgt tgcgtggcag tttgctcagc ctatccattg 60
gatggagctg caaggggtga ggacaccagc atgaaccttg ttcagaaata tctagaaaac 120
tactaccgacc tcgaaaaaga tgtgaaacag tttgttagga gaaaggacag tggctcctgtt 180

```

gttaaaaaaa tccgagaaat gcagaagttc cttggattgg aggtgacggg gaagctggac 240
tccgacactc tggaggtgat gcgcaagccc aggtgtggag ttccctgacgt tggtcacttc 300
agaacctttc ctggcatccc gaagtggagg aaaacccacc ttacatacag gatttgtgaat 360
tatacaccag atttgccaaa agatgctgtt gattctgctg ttgagaaagc tctgaaagtc 420
5 tgggaagagg tgactccact cacattctcc aggtctgtat aaggagaggc tgatataatg 480
atctcttttg cagttagaga acatggagac ttttaccctt ttgatggacc tggaaatggt 540
ttggcccatg cctatgcccc tgggccaggg attaatggag atgccactt tgatgatgat 600
gaacaatgga caaaggatac aacagggacc aattttatttc tcgttgctgc tcatgaaatt 660
ggccactccc tgggtctctt tcaactcagc aacactgaag ctttgatgta cccactctat 720
10 cactcactca cagacctgac tcggttcgcg ctgtctcaag atgatataaa tggcattcag 780
tccctctatg gacctcccc tgactccctt gagaccccc tggtaccac ggaacctgtc 840
cctccagaac ctgggacgcc agccaactgt gatcctgctt tgcctttga tgctgtcagc 900
actctgaggg gagaaatcct gatctttaa gacaggcact tttggcgcaa atccctcagg 960
aagcttgaac ctgaattgca tttgatctct tcattttggc catctcttcc ttcaggcgtg 1020
15 gatgccgcat atgaagttac tagcaaggac ctcgttttca tttttaaagg aaatcaattc 1080
tgggccatca gaggaaatga ggtacgagct ggatacccaa gaggcattca caccctaggt 1140
ttccctccaa ccgtgaggaa aatcgatgca gccatttctg ataaggaaaa gaacaaaaca 1200
tatttctttg tagaggacaa atactggaga ttgatgaga agagaaattc catggagcca 1260
ggctttccca agcaaatagc tgaagacttt ccagggattg actcaaagat tgatgctgtt 1320
20 tttgaagaat ttgggttctt ttatttcttt actggatctt cacagttgga gtttgacca 1380
aatgcaaaga aagtgcacac cactttgaag agtaacagct ggcttaattg ttga 1434

```

```

<210> 109
25 <211> 1404
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

```

<300>
30 <302> MMP8
    <310> NM002424

```

```

<400> 109
atgtttctcc tgaagacgct tccattttctg ctcttactcc atgtgcagat ttccaaggcc 60
35 tttcctgtat cttctaaaga gaaaaataca aaaactgttc aggactacct ggaaaagttc 120
taccaattac caagcaacca gtatcagttt acaaggaaga atggcactaa tgtgatcggt 180
gaaaagctta aagaaatgca gcgatttttt ggggtgaatg tgacggggaa gccaaatgag 240
gaaactctgg acatgatgaa aaagcctcgc tgtggagtg ctagacagtg tggttttatg 300
ttaacccccag gaaaccccaa gtgggaacgc actaacttga cctacaggat tcgaaactat 360
40 accccacagc tgtcagaggg tgaggtagaa agagctatca aggatgcctt tgaactctgg 420
agtgttgcat cacctctcat cttcaccagg atctcacagg gagaggcaga tatcaacatt 480
gctttttacc aaagagatca cggtgacaat tctccatttg atggacccaa tggaaatcct 540
gctcatgcct ttcagccagg ccaaggtatt ggaggagatg ctcattttga tgccgaagaa 600
acatggacca acacctcgcg aaattacaac ttgtttcttg ttgctgctca tgaatttggc 660
45 cattctttgg ggctcgctca ctccctctgac cctggtgcct tgatgtatcc caactatgct 720
ttcagggaaa ccagcaacta ctcaactcct caagatgaca tcgatggcat tcaggccatc 780
tatggacttt caagcaacct tatccaacct actggaccaa gcacacccaa accctgtgac 840
cccagtttga catttgatgc tatcaccaca ctccgtggag aaatactttt ctttaagac 900
aggtacttct ggagaaggca tcctcagcta caaagagtcg aaatgaattt tatttctcta 960
50 ttctggccat cccttccaac tggatatacag gctgcttatg aagattttga cagagacctc 1020
attttcttat ttaaaggcaa ccaatactgg gctctgagtg gctatgatat tctgcaagg 1080
tatccaagg atatatcaaa ctatggcttc ccagcagcg tccaagcaat tgacgcagct 1140
gttttctaca gaagtaaaac atacttcttt gtaaatgacc aattctggag atatgataa 1200
caaagacaat tcatggagcc aggttatccc aaaagcatat caggtgcctt tccaggaata 1260
55 gagagtaaa tgatgcagt tttccagcaa gaacatttct tccatgtctt cagtgagcca 1320
agatattacg catttgatct tattgctcag agagttacca gagttgcaag aggcaataaa 1380
tggttaact gtagatatgg ctga 1404

```

```

60 <210> 110
    <211> 2124
    <212> DNA

```

<213> Homo sapiens

<300>
<302> MMP9
5 <310> XM009491

<400> 110
atgagcctct ggcagcccct ggtcctggtg ctccctggtg tgggctgctg ctttctgtgcc 60
cccagacagc gccagtcac ccttgtgtc ttccctggag acctgagaac caatctcacc 120
10 gacaggcagc tggcagagga atacctgtac cgctatggtt aactcgggt ggcagagatg 180
cgtggagagt cgaaatctct ggggcctgcg ctgctgcttc tccagaagca actgtccctg 240
cccagagacc gtgagctgga tagcgccacg ctgaaggcca tgcgaacccc acggtgcggg 300
gtcccagacc tgggcagatt ccaaaccctt gagggcgacc tcaagtggca ccaccacaac 360
atcacctatt ggatccaaaa ctactcggaa gacttgccgc gggcggtgat tgacgacgcc 420
15 tttgcccgcg ccttcgcact gtggagcgcg gtgacgcgcg tcaccttcac tcgctgttac 480
agccgggagc gagacatcgt catccagttt ggtgtcgcgg agcacggaga cgggtatccc 540
ttcgacggga aggacgggct cctggcacac gcctttcctc ctggccccgg cattcaggga 600
gacgcccatt tcgacgatga cgagttgtgg tccctgggca agggcgctcg ggttccaaact 660
cggttttggaa acgcagatgg cgcggcctgc cacttcccct tcatcttcga gggccgctcc 720
20 tactctgcct gcaccaccga cggctcgtcc gacggcttgc cctggtgcag taccacggcc 780
aactacgaca ccgacgaccg gtttggtctc tgccccagcg agagactcta caccaggac 840
ggcaatgctg atgggaaacc ctgccagttt ccattcatct tccaaggcca atcctactcc 900
gcctgcacca cggacggtcg ctccgacggc taccgctggt gcgccaccac cgccaactac 960
gaccgggaca agctcttcgg cttctgcccg acccgagctg actcgacggg gatggggggc 1020
25 aactcggcgg gggagctgtg cgtcttcccc ttacttttc tgggtaagga gtactcgacc 1080
tgtaccagcg agggccgcgg agatgggcgc ctctggtgcg ctaccacctc gaactttgac 1140
agcgacaaga agtggggctt ctgcccggac caaggataca gtttgttctc cgtggcggcg 1200
catgagttcg gccacgcgct gggcttagat cattcctcag tgccggaggc gctcatgtac 1260
cctatgtacc gcttactga ggggcccccc ttgcataagg acgacgtgaa tggcatccgg 1320
30 cacctctatg gtctcgcgcc tgaacctgag ccacggcctc caaccaccac cacaccgcag 1380
cccacggctc ccccgacggt ctgccccacc ggacccccca ctgtccacc ctcagagcgc 1440
cccacagctg gcccacagg tccccctca gctggccccca caggctcccc cactgctggc 1500
ccttctacgg ccactactgt gcctttgagt cgggtggacg atgcctgcaa cgtgaacatc 1560
ttcgacgcca tcgcgagat tgggaaccag ctgtatttgt tcaaggatgg gaagtactgg 1620
35 cgatttctct agggcagggg gagccggccg caggggccct tccttatcgc cgacaagtgg 1680
cccgcgtgc cccgcaagct ggactcggtc tttaggagc ggtctccaa gaagcttttc 1740
ttcttctctg ggcgccaggt gtgggtgtac acaggcgcgt cgggtgctggg cccgaggcgt 1800
ctggacaagc tgggcctggg agccgacgtg gccaggtga ccggggccct ccggagtggc 1860
agggggaaga tgetgctgtt cagcgggcgg cgcctctgga ggttcgacgt gaaggcgag 1920
40 atggtggatc cccggagcgc cagcgaggtg gaccggatgt tccccgggt gcctttggac 1980
acgcacgacg cttccagta ccgagagaaa gctatttct gccaggaccg cttctactgg 2040
cgcgtgagtt cccggagtga gttgaaccag gtggaccaag tgggctacgt gacctatgac 2100
atcctgcagt gccctgagga ctag 2124

45
<210> 111
<211> 2019
<212> DNA
<213> Homo sapiens

50
<300>
<302> PKC alpha
<310> NM002737

55
<400> 111
atggctgacg ttttcccggg caacgactcc acggcgtctc aggacgtggc caaccgcttc 60
gcccgcgaaag gggcgctgag gcagaagaac gtgcacgagg tgaaggacca caaatctatc 120
gcgcgcttct tcaagcagcc cacttctgc agccactgca ccgacttcat ctgggggttt 180
gggaaacaag gcttccagtg ccaagtttgc tgttttgtgg tccacaagag gtgccatgaa 240
60 tttgttactt tttcttgtcc ggggtgcggat aagggacccg aactgatga cccaggagc 300
aagcacaagt tcaaaatcca cacttacgga agccccact tctgcgatca ctgtgggtca 360
ctgctctatg gacttatcca tcaagggatg aaatgtgaca cctgcgatat gaacgttcac 420

	aagcaatgcg	tcataaatgt	ccccagcctc	tgcggaatgg	atcacactga	gaagaggggg	480
	cggatttacc	taaaggctga	ggttgctgat	gaaaagctcc	atgtcacagt	acgagatgca	540
	aaaaatctaa	tccctatgga	tccaaacggg	ctttcagatc	cttatgtgaa	gctgaaactt	600
	attcctgatc	ccaagaatga	aagcaagcaa	aaaacccaaa	ccatccgctc	cacactaaat	660
5	ccgcagtggg	atgagtcctt	tacattcaaa	ttgaaacctt	cagacaaaga	ccgacgactg	720
	tctgtagaaa	tctgggactg	ggatcgaaac	acaaggaatg	acttcatggg	atccctttcc	780
	tttgaggttt	cggagctgat	gaagatgccg	gccagtggat	ggtacaagtt	gcttaaccaa	840
	gaagaagggtg	agtactacaa	cgtacccatt	ccggaagggg	acgaggaagg	aaacatggaa	900
	ctcaggcgaga	aattcgagaa	agccaaactt	ggccctgctg	gcaacaaagt	catcagttcc	960
10	tctgaagaca	ggaaacaacc	ttccaacaac	cttgaccgag	tgaaactcac	ggacttcaat	1020
	ttcctcatgg	tggtgggaaa	ggggagtttt	ggaaagggtga	tgcttgccga	caggaagggc	1080
	acagaagaac	tgtatgcaat	caaaatcctg	aagaaggatg	tggtgattca	ggatgatgac	1140
	gtggagtgcg	ccatggtaga	aaagcgagtc	ttggccctgc	ttgacaaacc	cccgttcttg	1200
	acgcagctgc	actcctgctt	ccagacagtg	gatcggctgt	acttcgtcat	ggaatatgtc	1260
15	aacgggtggg	acctcatgta	ccacattcag	caagtaggaa	aatttaagga	accacaagca	1320
	gtattctatg	cggcagagat	ttccatcgga	ttgttctttc	ttcataaaaag	aggaatcatt	1380
	tatagggatc	tgaagttaga	taacgtcatg	ttggattcag	aaggacatat	caaaattgct	1440
	gactttggga	tgtgcaagga	acacatgatg	gatggagtca	cgaccaggac	cttctgtggg	1500
	actccagatt	atatcgcccc	agagataatc	gcttatcagc	cgtatggaaa	atctgtggac	1560
20	tggtgggcct	atggcgctct	gttgatgaa	atgcttgccg	ggcagcctcc	atctgtggg	1620
	gaagatgaag	acgagctatt	tcagctctatc	atggagcaca	acgtttccta	tccaaaatcc	1680
	ttgtccaagg	aggctgtttc	tatctgcaaa	ggactgatga	ccaaacaccc	agccaagcgg	1740
	ctgggctgtg	ggcctgaggg	ggagagggac	gtgagagagc	atgccttctt	ccggaggatc	1800
	gactgggaaa	aactggagaa	caggggagatc	cagccaccat	tcaagcccaa	agtgtgtggc	1860
25	aaaggagcag	agaactttga	caagttcttc	acacgaggac	agcccgctct	aacaccacct	1920
	gatcagctgg	ttattgctaa	catagaccag	ctgtattttg	aagggttctc	gtatgtcaac	1980
	ccccagtttg	tgcaccccat	cttacagagt	gcagtatga			2019
30	<210> 112						
	<211> 2022						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
35	<300>						
	<302> PKC beta						
	<310> X07109						
	<400> 112						
40	atggctgacc	cggctgcggg	gccgccgcg	agcgagggcg	aggagagcac	cgtgcgcttc	60
	gcccgcacaa	gcgccctccg	gcagaagaac	gtgcatgagg	tcaagaacca	caaatccacc	120
	gcccgccttc	tcaagcagcc	caccttctgc	agccactgca	ccgacttcat	ctggggcttc	180
	gggaagcagg	gattccagtg	ccaagtgtgc	tgctttgtgg	tgacacaagc	gtgccatgaa	240
	tttgtcacat	tctcctgccc	tggcgtgcag	aagggtccag	cctccgatga	cccccgagc	300
45	aaacacaagt	ttaagatcca	cacgtactcc	agccccacgt	tttgtgacca	ctgtgggtca	360
	ctgctgtatg	gactcatcca	ccaggggatg	aaatgtgaca	cctgcatgat	gaatgtgcac	420
	aagcgtgcg	tgatgaatgt	tcccagcctg	tgtggcacgg	accacacgga	gcgccgcggc	480
	cgcatctaca	tccaggccca	catcgacagg	gacgtcctca	ttgtcctcgt	aagagatgct	540
	aaaaaccttg	tacctatgga	ccccaatggc	ctgtcagatc	cctacgtaaa	actgaaactg	600
50	attcccgatc	ccaaaagtga	gagcaaacag	aagaccacaaa	ccatcaaatg	ctccctcaac	660
	ctcgagtggg	atgagacatt	tagatttcag	ctgaaagaat	cggacaaaga	cagaagactg	720
	tcagtagaga	tttgggattg	ggatttgacc	agcaggaatg	acttcatggg	atctttgtcc	780
	tttgggattt	ctgaacttca	gaaggccagt	gttgatggct	ggtttaagtt	actgagccag	840
	gaggaaggcg	agtacttcaa	tgtgcctgtg	ccaccagaag	gaagtgaggc	caatgaagaa	900
55	ctgcggcaga	aatttgagag	ggccaagatc	agtcaggga	ccaaggctcc	ggaagaaaag	960
	acgaaacaca	ctgtctccaa	atcttgacaac	aatggcaaca	gagaccggat	gaaactgacc	1020
	gattttaact	tcctaattgg	gctggggaaa	ggcagctttg	gcaaggatcat	gctttcagaa	1080
	cgaaaaggca	cagatgagct	ctatgctgtg	aagatcctga	agaaggacgt	tgtgatccaa	1140
	gatgatgacg	tggagtgcac	tatggtggag	aagcgggtgt	tggccctgcc	tgggaagccg	1200
60	cccttctcta	cccagctcca	ctcctgcttc	cagaccatgg	accgcctgta	ctttgtgatg	1260
	gagtacgtga	atgggggcga	cctcatgtat	cacatccagc	aagtcggccg	gttcaaggag	1320
	ccccatgctg	tattttacgc	tgcagaaatt	gccatcggtc	tgcttctctt	acagagtaag	1380

	ggcatcattt accgtgacct aaaacttgac aacgtgatgc tcgattctga gggacacatc 1440
	aagattgccc attttggcat gtgtaaggaa aacatctggg atgggggtgac aaccaagaca 1500
	ttctgtggca ctccagacta catcgccccc gagataattg cttatcagcc ctatgggaag 1560
	tccgtggatt ggtgggcatt tggagtcctg ctgtatgaaa tgttggctgg gcaggcacc 1620
5	tttgaagggg aggatgaaga tgaactcttc caatccatca tggaaacaaa cgtagcctat 1680
	cccaagtcta tgtccaagga agctgtggcc atctgcaaag ggctgatgac caaacacca 1740
	ggcaaacgtc tgggttgtgg acctgaaggc gaacgtgata tcaaagagca tgcatttttc 1800
	cggatatattg attgggagaa acttgaacgc aaagagatcc agccccctta taagccaaaa 1860
	gcttgtgggc gaaatgctga aaacttcgac cgatttttca cccgccatcc accagtccta 1920
10	acacctcccg accaggaagt catcaggaat attgaccaat cagaattcga aggattttcc 1980
	tttgtaact ctgaattttt aaaaccogaa gtcaagagct aa 2022
	<210> 113
15	<211> 2031
	<212> DNA
	<213> Homo sapiens
	<300>
20	<302> PKC delta
	<310> NM006254
	<400> 113
	atggcgccgt tcttgcgcat cgccttcaac tcctatgagc tgggctccct gcaggccgag 60
25	gacgaggcga accagccctt ctgtgccgtg aagatgaagg aggcgctcag cacagagcgt 120
	gggaaaacac tgggtgcagaa gaagccgacc atgtatcctg agtggaagtc gacgttcgat 180
	gcccacatct atgaggggag cgtcatccag attgtgctaa tgcgggcagc agaggagcca 240
	gtgtctgagg tgaccgtggg tgtgtcgggt ctggccgagc gctgcaagaa gaacaatggc 300
	aaggctgagt tctggctgga cctgcagcct caggccaagg tgttgatgtc tgttcagtat 360
30	ttcctggagg acgtggattg caaacaatct atgcgcagtg aggacgaggc caagttccca 420
	acgatgaacc gccgcggagc catcaaacag gccaaaatcc actacatcaa gaacctatgag 480
	tttatcgcca ccttcttttg gcaacccacc ttctgttctg tgtgcaaaga ctttgtctgg 540
	ggcctcaaca agcaaggcta caaatgcagg caatgtaacg ctgccatcca caagaaatgc 600
	atcgacaaga tcatcggcag atgcactggc accgcggcca acagccggga cactatattc 660
35	cagaaagaac gcttcaacat cgacatgccg caccgcttca aggttcacaa ctacatgagc 720
	cccaccttct gtgaccactg cggcagcctg ctctggggac tgggtgaagca gggattaaag 780
	tgtgaagact gcggcatgaa tgtgcaccat aaatgccggg agaaggtggc caacctctgc 840
	ggcatcaacc agaagctttt ggctgaggcc ttgaaccaag tcaccagag agcctcccgg 900
	agatcagact cagcctcctc agagcctgtt gggatatatc agggtttcga gaagaagacc 960
40	ggagttgctg gggaggacat gcaagacaac agtgggacct acggcaagat ctgggagggc 1020
	aggcacaagt gcaacatcaa caacttcac ttccacaagg tcctgggcaa aggcagcttc 1080
	gggaaggtgc tgcctggaga gctgaagggc agaggagagt actctgccat caaggccctc 1140
	aagaaggatg tggctctgat cgacgacgac gtggagtga ccatggttga gaagcgggtg 1200
	ctgacacttg ccgcagagaa tccctttctc accacctca tctgcacctt ccagaccaag 1260
45	gaccacctgt tctttgtgat ggagttcctc aacggggggg acctgatgta ccacatccag 1320
	gacaaaggcc gctttgaact ctaccgtgcc acgttttatg ccgctgagat aatgtgtgga 1380
	ctgcagtttc tacacagcaa gggcatcatt tacagggacc tcaaactgga caatgtgctg 1440
	ttggaccggg atggccacat caagattgcc gactttggga tgtgcaaaga gaacatattc 1500
	ggggagagcc gggccagcac cttctgcgcc acccctgact atatcgcccc tgagatccta 1560
50	cagggcctga agtacacatt ctctgtggac tgggtggtctt tcgggggtcct tctgtaccag 1620
	atgctcattg gccagtcctc cttccatggt gatgatgagg atgaactctt cgagtccatc 1680
	cgtgtggaca cgccacatta tccccgctgg atcaccaagg agtccaagga catcctggag 1740
	aagctctttg aaagggaaac aaccaagagg ctgggaatga cgggaaacat caaaatccac 1800
	cccttcttca agaccataaa ctggactctg ctggaaaaagc ggaggttggg gccacccttc 1860
55	agggcccaaag tgaagtcacc cagagactac agtaactttg accaggagtt cctgaacgag 1920
	agggcgcgcc tctcctacag cgacaagaac ctcactgact ccatggacca gtctgcattc 1980
	gctggcttct cctttgtgaa ccccaaattc gagcacctcc tggaagattg a 2031
60	<210> 114
	<211> 2049
	<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>
 <302> PKC eta
 5 <310> NM006255

<400> 114
 atgtcgtctg gcaccatgaa gttcaatggc tatttgaggg tccgcatcgg tgaggcagtg 60
 gggctgcagc ccacccgctg gtccctgcgc cactcgtctt tcaagaaggg ccaccagctg 120
 10 ctggaccctt atctgacggg gagcgtggac cagggtgcgc tgggccagac cagcaccaag 180
 cagaagacca acaaaccac gtacaacgag gaggtttgcg ctaacgtcac cgacggcggc 240
 cacctcgagt tggcgtctt ccacgagacc cccctgggct acgacttcgt ggccaactgc 300
 accctgcagt tccaggagct cgtcggcacg accggcgcct cggacacctt cgagggttgg 360
 gtggatctcg agccagaggg gaaagtattt gtggtataaa cccttaccgg gagtttctact 420
 15 gaagctactc tccagagaga cggatcttc aaacatttta ccaggaagcg ccaaagggtc 480
 atgcgaaggc gagtccacca gatcaatgga cacaagttca tggccacgta tctgaggcag 540
 cccacctact gctctcactg cagggagttt atctggggag tgtttgggaa acagggttat 600
 cagtgccaaag tgtgcacctg tgtcgtccat aaacgctgcc atcatctaata tgttacagcc 660
 tgtacttgcc aaaacaatat taacaaagtg gattcaaaaga ttgcagaaca gaggttcggg 720
 20 atcaacatcc cacacaagtt cagcatccac aactacaaag tgccaacatt ctgcgatcac 780
 tgtggctcac tgctctgggg aataatgcga caaggacttc agtgtaaaat atgtaaaatg 840
 aatgtgcata ttcatgtca agcgaacgtg gcccctaact gtggggtaaa tgcgggtgaa 900
 cttgccaaaga ccttggcagg gatgggtctc caaccggaa atatttctcc aacctcgaaa 960
 ctctgttcca gatcgaccct aagacgacag ggaaaggaga gcagcaaaga aggaaatggg 1020
 25 attgggggta attcttccaa ccgacttggg atcgacaact ttgagttcat ccgagtgttg 1080
 gggaaggagg gttttgggaa ggtgatgctt gcaagagtaa aagaaacagg agacctctat 1140
 gctgtgaagg tgctgaagaa ggacgtgatt ctgctggatg atgatgtgga atgcaccatg 1200
 accgagaaaa ggatcctgtc tctggccgcg aatcaccctt tctcactca gttgttctgc 1260
 tgctttcaga ccccgatcg tctgtttttt gtgatggagt ttgtgaatgg ggggtgacttg 1320
 30 atgttccaca ttcagaagtc tctcgtttt gatgaagcac gagctcgctt ctatgctgca 1380
 gaaatcattt cggctctcat gttcctccat gataaaggaa tcatctatag agatctgaaa 1440
 tgggacaatg tctgtttgga ccacgagggt cactgtaaac tggcagactt cggaatgtgc 1500
 aaggagggga tttgcaatgg tgtcaccacg gccacattct gtggcacgcc agactatata 1560
 gctccagaga tctccagga aatgctgtac gggcctgcag tagactggtg ggcaatgggc 1620
 35 gtgttgctct atgagatgct ctgtggtcac gcgccttttg aggcagagaa tgaagatgac 1680
 ctctttgagg ccatactgaa tgatgagtg gtctacccta cctggctcca tgaagatgcc 1740
 acagggatcc taaaatcttt catgaccaag aacccccacca tgcgcttggg cagcctgact 1800
 cagggaggcg agcacgccat cttgagacat ccttttttta aggaaatcga ctgggcccag 1860
 ctgaaccatc gccaaataga accgccttcc agaccagaa tcaaatcccg agaagatgtc 1920
 40 agtaattttg accctgactt cataaaggaa gagccagttt taactccaat tgatgaggga 1980
 catcttccaa tgattaacca ggtatgagtt agaaactttt cctatgtgtc tccagaattg 2040
 caaccatag 2049

45 <210> 115
 <211> 948
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <300>
 <302> PKC epsilon
 <310> XM002370

<400> 115
 55 atgttggcag aactcaaggg caaagatgaa gtatatgctg tgaaggtctt aaagaaggac 60
 gtcacctctt aggatgatga cgtggactgc acaatgacag agaagaggat tttggctctg 120
 gcacggaaac acccgtacct taccacactc tactgtctgt tccagaccaa ggaccgcctc 180
 tttttcgtca tggaaatatgt aaatggtgga gacctcatgt ttcagattca gcgctcccga 240
 aaattcgacg agcctcgctt acggttctat gctgcagagg tcacatcggc cctcatgttc 300
 60 ctccaccagc atggagtcac ctacagggat ttgaaactgg acaacatcct tctggatgca 360
 gaaggtcact gcaagctggc tgacttcggg atgtgcaagg aagggttctt gaatgggtgtg 420
 acgaccacca cgttctgttg gactcctgac tacatagctc ctgagatcct gcaggagttg 480

gagtatggcc cctccgtgga ctgggtgggcc ctgggggtgc tgatgtacga gatgatggct 540
ggacagcctc cctttgaggc cgacaatgag gacgacctat ttgagtccat cctccatgac 600
gacgtgctgt acccagctctg gctcagcaag gaggtgttca gcatcttgaa agctttcatg 660
acgaagaatc cccacaagcg cctgggctgt gtggcatcgc agaatggcga ggacgccatc 720
5 aagcagcacc cattcttcaa agagattgac tgggtgctcc tggagcagaa gaagatcaag 780
ccacccttca aaccacgcat taaaacaaaa agagacgtca ataattttga ccaagacttt 840
acccgggaag agccggtact cacccttgtg gacgaagcaa ttgtaaaagca gatcaaccag 900
gaggaattca aaggtttctc ctacttttgt gaagacctga tgccctga 948

10
<210> 116
<211> 1764
<212> DNA
<213> Homo sapiens

15
<300>
<302> PKC iota
<310> NM002740

20
<400> 116
atgtcccaca cggtcgcagg cggcggcagc ggggaccatt cccaccaggt ccgggtgaaa 60
gcctactacc gcggggatat catgataaca cattttgaac cttccatctc ctttgagggc 120
ctttgcaatg aggttcgaga catgtgttct tttgacaacg aacagctctt caccatgaaa 180
tggatagatg aggaaggaga cccgtgtaca gtatcatctc agttggagtt agaagaagcc 240
25 tttagacttt atgagctaaa caaggattct gaactcttga ttcattgtgt cccttgtgta 300
ccagaacgtc ctgggatgcc ttgtccagga gaagataaat ccatctaccg tagaggtgca 360
cgccgctgga gaaagcttta ttgtgccaat ggccacactt tccaagccaa gcgtttcaac 420
aggcgtgctc actgtgccat ctgcacagac cgaatatggg gacttgagc ccaaggatat 480
aagtgcacat actgcaaact cttggttcat aagaagtgcc ataaactcgt cacaattgaa 540
30 tgtgggcggc attcttttgc acaggaaacca gtgatgccca tggatcagtc atccatgcat 600
tctgaccatg cacagacagt aattccatat aatccttcaa gtcattgagag tttggatcaa 660
ggttggtgaag aaaaagaggc aatgaacacc agggaaagtg gcaaagcttc atccagtcta 720
ggtcttcagg attttgattt gctccgggta ataggaagag gaagtatatc caaagtactg 780
ttggttcgat taaaaaaaaac agatcgtatt tatgcaatga aagtgttgaa aaaagagctt 840
35 gttaatatg atgaggatat tgattgggta cagacagaga agcatgtgtt tgagcaggca 900
tccaatcatc ctttccttgt tgggctgcat tcttgcttcc agacagaaag cagattgttc 960
tttggttatag agtatgtaaa tggaggagac ctaatgtttc atatgcagcg acaaagaaaa 1020
cttctgaag aacatgccag attttactct gcagaaatca gtctagcatt aaattatctt 1080
catgagcgag ggataattta tagagatttg aaactggaca atgtattact ggactctgaa 1140
40 ggccacatta aactcactga ctacggcatg tgtaaggaag gattacggcc aggagatata 1200
accagcactt tctgtggtag tcctaattac attgctcctg aaatttttaag aggagaagat 1260
tatggtttca gtgttgactg gtgggctctt ggagtgctca tgtttgagat gatggcagga 1320
aggtctccat ttgatattgt tgggagctcc gataaccctg accagaacac agaggattat 1380
ctcttccaag ttattttgga aaaacaaatt cgcataccac gttctctgtc tgtaaaaagct 1440
45 gcaagtgttc tgaagagttt tcttaataag gaccctaagg aacgattggg ttgtcatcct 1500
caaacaggat ttgctgatat tcagggacac ccgttcttcc gaaatgttga ttgggatatg 1560
atggagcaaa aacagtggtt acctcccttt aaaccaaata tttctgggga atttggtttg 1620
gacaactttg attctcagtt tactaatgaa cctgtccagc tcaactccaga tgacgatgac 1680
attgtgagga agattgatca gtctgaattt gaaggttttg agtatatcaa tcctcttttg 1740
50 atgtctgcag aagaatgtgt ctga 1764

<210> 117
<211> 2451
55 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> PKC mu
60 <310> XM007234

<400> 117

atgtatgata agatcctgct ttttcgccat gaccctacct ctgaaaacat ccttcagctg 60
 gtgaaagcgg ccagtgatat ccagggaaggc gatcttattg aagtggtctt gtcagcttcc 120
 gccacctttg aagactttca gattcgtccc cagctctctt ttgttcattc atacagagct 180
 ccagctttot gtgatcactg tggagaaatg ctgtgggggc tggtagctca aggtcttaaa 240
 5 tgtgaagggg gtggtctgaa ttaccataag agatgtgcat ttaaaatacc caacaattgc 300
 agcgggtgta ggcggagaag gctctcaaac gtttccctca ctggggtcag caccatccgc 360
 acatcatctg ctgaactctc tacaagtgcc cctgatgagc cccttctgca aaaatcacca 420
 tcagagtcgt ttattggtcg agagaagagg tcaaatctc aatcatacat tggacgacca 480
 attcaccttg acaagatttt gatgtctaaa gttaaagtgc cgcacacatt tgtcatccac 540
 10 tcctacaccc ggcccacagt gtgccagtac tgcaagaagc ttctgaaggg gcttttcagg 600
 cagggtctgc agtgcaaga ttgcagattc aactgccata aacgttgtgc accgaaagta 660
 ccaaacacact gccttgccga agtgaccatt aatggagatt tgcttagccc tggggcagag 720
 tctgatgtgg tcatggaaga agggagtgat gacaatgata gtgaaaggaa cagtgggctc 780
 atggatgata tggagaagc aatggtccaa gatgcagaga tggcaatggc agagtgccag 840
 15 aacgacagtg gcgagatgca agatccagac ccagaccacg aggacgcaa cagaaccatc 900
 agtccatcaa caagcaacaa tatccactc atgaggtag tgcagtctgt caaacacacg 960
 aagaggaaaa gcagcacagt catgaaagaa ggatggatgg tccactacac cagcaaggag 1020
 acgctgcgga aacggcacta ttggagattg gatagcaaat gtattaccct ctttcagaat 1080
 gacacaggaa gcaggtacta caaggaaatt cctttatctg aaattttgtc tctggaacca 1140
 20 gtaaaaaactt cagctttaat tcctaattggg gccaatcctc attgtttcga aatcactacg 1200
 gcaaatgtag tgtattatgt gggagaaaaat gtggtcaatc cttccagccc atcaccaaat 1260
 aacagtgttc tcaccagtgg cgttggtgca gatgtggcca ggatgtggga gatagccatc 1320
 cagcatgccc ttatgcccgt cattcccaag ggctcctccg tgggtacagg aaccaacttg 1380
 cacagagata tctctgtgag tatttcagta tcaaatggc agattcaaga aaatgtggac 1440
 25 atcagcacag tatatcagat ttttcctgat gaagtactgg gttctggaca gtttggaatt 1500
 gtttatggag gaaaacatcg taaaacagga agagatgtag ctattaaaat cattgacaaa 1560
 ttacgatttc caacaaaaca agaaagccag cttcgtaatg aggttgcaat tctacagaac 1620
 cttcatcacc ctgggtgtgt aaatttgagg tgtatgtttg agacgcctga aagagtgttt 1680
 gttgttatgg aaaaactcca tggagacatg ctggaaatga tcttgtcaag tgaaaagggc 1740
 30 aggttgccag agcacataac gaagttttta attactcaga tactcgtggc tttgcgccac 1800
 cttcatttta aaaatatcgt tcaactgtgac ctcaaaccag aaaatgtgtt gctagcctca 1860
 gctgatcctt ttcctcaggt gaaactttgt gatttttggt ttgcccggat cattggagag 1920
 aagtctttcc ggaggtcagt ggtgggtacc cccgcttacc tggctcctga ggtcctaagg 1980
 aacaagggct acaatcgctc tctagacatg tggctctgtg gggatcatcat ctatgtaagc 2040
 35 ctaagcggca cattcccatt taatgaagat gaagacatac acgaccaaat tcagaatgca 2100
 gctttcatgt atccacaaa tccctggaag gaaatatctc atgaagccat tgatcttacc 2160
 aacaatttgc tgcaagttaa aatgagaaag cgctacagt tggataagac cttgagccac 2220
 ccttggttac aggactatca gacctggtta gatttgcgag agctggaatg caaaatcggg 2280
 gagcgctaca tcacccatga aagtgatgac ctgaggtggg agaagtatgc aggcgagcag 2340
 40 gggctgcagt accccacaca cctgatcaat ccaagtgtca gccacagtga cactcctgag 2400
 actgaagaaa cagaaatgaa agccctcggg gagcgtgtca gcacccatg a 2451

<210> 118
 45 <211> 2673
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 50 <302> PKC nu
 <310> NM005813

<400> 118
 55 atgtctgcaa ataattcccc tccatcagcc cagaagtctg tattaccac agctattcct 60
 gctgtgcttc cagctgcttc tccgtgttca agtcccaaga cgggactctc tgcccagctc 120
 tctaattgaa gcttcagtgc accatcactc accaactcca gaggtcagt gcatcagtt 180
 tctattctac tgcaaatggc cctcacacgg gagagtgtta ccattgaagc ccaggaactg 240
 tctttatctg ctgtcaagga tcttgtgtgc tccatagttt atcaaaagt tccagagtgt 300
 ggattctttg gcatgtatga caaaattctt ctctttcgcc atgacatgaa ctcagaaaac 360
 60 attttgcagc tgattacctc agcagatgaa atacatgaag gagacctagt ggaagtgggt 420
 ctttcagctt tagccacagt agaagacttc cagattcgtc cacatactct ctatgtacat 480
 tcttacaag ctccactttt ctgtgattac tgtggtgaga tgctgtgggg attggtacgt 540

	caaggactga	aatgtgaagg	ctgtggatta	aattaccata	aacgatgtgc	cttcaagatt	600
	ccaaataact	gtagtggagt	aagaaagaga	cgtctgtcaa	atgtatcttt	accaggaccc	660
	ggcctctcag	ttccaagacc	cctacagcct	gaatatgtag	cccttcccag	tgaagagtca	720
	catgtccacc	aggaaccaag	taagagaatt	ccttcttgga	gtggtcgccc	aatctggatg	780
5	gaaaagatgg	taatgtgcag	agtgaagtt	ccacacacat	ttgctgttca	ctcttacacc	840
	cgtcccacga	tatgtcagta	ctgcaagcgg	ttactgaaag	gcctctttcg	ccaaggaatg	900
	cagtgtaaag	attgcaaatt	caactgccat	aaacgctgtg	catcaaaagt	accaagagac	960
	tgccttggag	aggttacttt	caatggagaa	ccttccagtc	tgggaacaga	tacagatata	1020
	ccaatggata	ttgacaataa	tgacataaat	agtgatagta	gtcgggggtt	ggatgacaca	1080
10	gaagagccat	caccccaga	agataagatg	ttcttcttgg	atccatctga	tctcgatgtg	1140
	gaaagagatg	aagaagccgt	taaaacaatc	agtccatcaa	caagcaataa	tattccgcta	1200
	atgagggttg	tacaatccat	caagcacaca	aagaggaaga	gcagcacaat	ggtgaaggaa	1260
	gggtggatgg	tccattacac	cagcagggat	aacctgagaa	agaggcatta	ttggagactt	1320
	gacagcaaat	gtctaacatt	atttcagaat	gaatctggat	caaagtatta	taaggaaatt	1380
15	ccactttcag	aaattctcgg	catatcttca	ccacgagatt	tcacaaacat	ttcacaaggc	1440
	agcaatccac	actgttttga	aatcattact	gatactatgg	tatacttcgt	tggtgagaac	1500
	aatggggaca	gctctcataa	tcctgttctt	gctgccactg	gagttggact	tgatgtagca	1560
	cagagctggg	aaaaagcaat	tcgccaagcc	ctcatgcctg	ttactcctca	agcaagtgtt	1620
	tgcacttctc	cagggcaagg	gaaagatcac	aaagatttgt	ctacaagtat	ctctgtatct	1680
20	aattgtcaga	ttcaggagaa	tgtggatata	agtactgttt	accgatctt	tcgagatgag	1740
	gtgcttgggt	caggccagtt	tggcatcggt	tatggaggaa	aacatagaaa	gactgggagg	1800
	gatgtggcta	ttaaagtaat	tgataagatg	agattcccca	caaaacaaga	aagtcaactc	1860
	cgtaatgaag	tggtctattt	acagaatttg	caccatcctg	ggattgtaaa	cctggaatgt	1920
	atgtttgaaa	ccccagaacg	agtctttgta	gtaatggaaa	agctgcatgg	agatatgttg	1980
25	gaaatgattc	tatccagtga	gaaaagtcgg	cttcagaaac	gaattactaa	attcatggtc	2040
	acacagatac	ttgttgcttt	gaggaatctg	cattttaaga	atattgtgca	ctgtgattta	2100
	aagccagaaa	atgtgctgct	tgcatcagca	gagccatttc	ctcaggtgaa	gctgtgtgac	2160
	tttggatttg	cacgcatcat	tggtgaaaag	tcattcagga	gatctgtggg	aggaactcca	2220
	gcatacttag	cccctgaagt	tctccggagc	aaaggttaca	accgttcctt	agatatgtgg	2280
30	tcagtgggag	ttatcatcta	tgtgagcctc	agtggcacat	ttccttttaa	tgaggatgaa	2340
	gatataaatg	accaaattca	aaatgctgca	tttatgtacc	caccaaattc	atggagagaa	2400
	atttctgggt	aagcaattga	tctgataaac	aatctgcttc	aagtgaagat	gagaaaacgt	2460
	tacagtgttg	acaaatctct	tagtcatccc	tggtacacgg	actatcagac	ttggcttgac	2520
	cttagagaat	ttgaaactcg	cattggagaa	cgttacatta	cacatgaaag	tgatgatgct	2580
35	cgctgggaaa	tacatgcata	cacacataac	cttgtatacc	caaagcactt	cattatggct	2640
	cctaattccag	atgatatgga	agaagatcct	taa			2673
40	<210> 119						
	<211> 2121						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
45	<300>						
	<302> PKC tau						
	<310> NM006257						
	<400> 119						
50	atgtcgccat	ttcttcggat	tggtctgtcc	aactttgact	gcgggtcctg	ccagtcttgt	60
	cagggcgagg	ctgttaaccc	ttactgtgct	gtgctcgta	aagagtatgt	cgaatcagag	120
	aacgggcaga	tgtatatcca	gaaaaagcct	accatgtacc	caccctggga	cagcactttt	180
	gatgcccata	tcaacaagg	aagagtcatt	cagatcattg	tgaaggcaa	aaacgtggac	240
	ctcatctctg	aaaccaccgt	ggagctctac	tcgctggctg	agaggtgcag	gaagaacaac	300
	gggaagacag	aaatatgggt	agagctgaaa	cctcaaggcc	gaatgcta	gaatgcaaga	360
55	tactttctgg	aaatgagtga	cacaaaggac	atgaatgaat	ttgagacgga	aggcttcttt	420
	gctttgcatc	agcgccgggg	tgccatcaag	caggcaaagg	tccaccacgt	caagtgccac	480
	gagttcactg	ccaccttctt	cccacagccc	acattttgct	ctgtctgcca	cgagtttgtc	540
	tggggcctga	acaaacagg	ctaccagtgc	cgacaatgca	atgcagcaat	tcacaagaag	600
	tgtattgata	aagttatagc	aaagtgcaca	ggatcagcta	tcaatagccg	agaaaccatg	660
60	ttccacaagg	agagattcaa	aattgacatg	ccacacagat	ttaaagtcta	caattacaag	720
	agcccgacct	tctgtgaaca	ctgtgggacc	ctgctgtggg	gactggcacg	gcaaggactc	780
	aaagtgtgatg	catgtggcat	gaatgtgcat	catagatccc	agacaaaggt	ggccaacctt	840

	tggtggcataa	accagaagct	aatggctgaa	gcgctggcca	tgattgagag	caactcaacag	900
	gctcgctgct	taagagatac	tgaacagatc	ttcagagaag	gtccgggtga	aattgggtctc	960
	ccatgctcca	tcaaaaatga	agcaaggccg	ccatgtttac	cgacaccggg	aaaaagagag	1020
	cctcagggca	tttctctggga	gtctccggtg	gatgaggtgg	ataaaatgtg	ccatcttcca	1080
5	gaacctgaac	tgaacaaaga	aagaccatct	ctgcagatta	aactaaaaat	tgaggatttt	1140
	atcttgccaca	aaatgttggg	gaaagggaagt	tttgggcaagg	tcttcctggc	agaattcaag	1200
	aaaaccaatc	aattttttcgc	aataaaggcc	ttaaagaaaag	atgtggtctt	gatggacgat	1260
	gatgttgagt	gcacgatggg	agagaagaga	gttctttcct	tggcctggga	gcatccggtt	1320
	ctgacgcaca	tgtttttgtac	attccagacc	aaggaaaacc	tcttttttgt	gatggagtac	1380
10	ctcaacggag	gggacttaat	gtaccacatc	caaagctgcc	acaagtcca	cctttccaga	1440
	gcgacgtttt	atgctgctga	aatcattctt	ggtctgcagt	tccttcattc	caaaggaata	1500
	gtctacaggg	acctgaagct	agataacatc	ctgttagaca	aagatggaca	tatcaagatc	1560
	gcggattttg	gaatgtgcaa	ggagaacatg	ttaggagatg	ccaagacgaa	taccttctgt	1620
	gggacacctg	actacatcgc	cccagagatc	ttgctgggtc	agaaatacaa	ccactctgtg	1680
15	gactggtggt	ccttcggggg	tctcctttat	gaaatgctga	ttggtcagtc	gcctttccac	1740
	gggcaggatg	aggaggagct	cttccactcc	atccgcatgg	acaatccctt	ttacccacgg	1800
	tggctggaga	agggaagcaa	ggaccttctg	gtgaagctct	tcgtgcgaga	acctgagaag	1860
	aggctgggcg	tgaggggaga	catccgccag	caccctttgt	ttcgggagat	caactgggag	1920
	gaacttgaac	ggaaggagat	tgaccacccg	ttccggccga	aagtgaatc	accatttgac	1980
20	tgacgaatt	tcgacaaaga	attcttaaac	gagaagcccc	ggctgtcatt	tgccgacaga	2040
	gcactgatca	acagcatgga	ccagaatatg	ttcaggaact	tttccttcat	gaaccccggg	2100
	atggagcggc	tgatatcctg	a				2121
25	<210> 120						
	<211> 1779						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
30	<300>						
	<302> PKC zeta						
	<310> NM2744						
	<400> 120						
35	atgccagca	ggaccgaccc	caagatggaa	gggagcggcg	gccgcgtccg	cctcaaggcg	60
	cattacgggg	gggacatctt	catcacccagc	gtggacgccc	ccacgacctt	cgaggagctc	120
	tgtagggaag	tgagagacat	gtgtcgtctg	caccagcagc	acccgctcac	cctcaagtgg	180
	gtggacagcg	aaggtgaccc	ttgcacggtg	tcctcccaga	tggagctgga	agaggctttc	240
	cgcttggccc	gtcagtgcag	ggatgaaggc	ctcatcattc	atgttttccc	gagcaccctt	300
40	gagcagcctg	gcctgccatg	tcggggagaa	gacaaatcta	tctaccgccc	gggagccaga	360
	agatggagga	agctgtaccg	tgccaacggc	cacctcttcc	aagccaagcg	ctttaacagg	420
	agagcgtact	gcggtcagtg	cagcgagagg	atatggggcc	tcgcgaggca	aggctacagg	480
	tgcatcaact	gcaaaactgt	ggtccataag	cgctgccacg	gcctcgtccc	gctgacctgc	540
	aggaagcata	tggattctgt	catgccttcc	caagagcctc	cagtagacga	caagaacgag	600
45	gacgccgacc	ttccttccga	ggagacagat	ggaattgctt	acatttcctc	atcccggaag	660
	catgacagca	ttaaaagacga	ctcggaggac	cttaagccag	ttatcgatgg	gatggatgga	720
	atcaaaatct	ctcaggggct	tgggctgcag	gactttgacc	taatcagagt	catcggggcg	780
	gggagctacg	ccaagggtct	cctggtgcgg	ttgaagaaga	atgaccaaat	ttacgccatg	840
	aaagtgggtga	agaaagagct	ggtgcatgat	gacgaggata	ttgactgggt	acagacagag	900
50	aagcacgtgt	ttgagcaggg	atccagcaac	cccttcctgg	tcggattaca	ctcctgcttc	960
	cagacgacaa	gtcggttggt	cctggtcatt	gagtagctga	acggcgggga	cctgatgttc	1020
	cacatgcaga	ggcagaggaa	gctccctgag	gagcacgcca	ggttctacgc	ggccgagatc	1080
	tgcatcgccc	tcaacttctt	gcacgagagg	gggatcatct	acagggacct	gaagctggac	1140
	aacgtcctcc	tggatgcgga	cgggacacatc	aagctcacag	actacggcat	gtgcaaggaa	1200
55	ggcctggggc	ctggtgacac	aacgagcact	ttctgcggaa	ccccgaatta	catcgcccc	1260
	gaaatcctgc	ctgggagagg	gtacgggttc	agcgtggact	ggtgggcgct	gggagtcctc	1320
	atgtttgaga	tgatggccgg	gcgctccccg	ttcgacatca	tcaccgacaa	cccgacatg	1380
	aacacagagg	actacctttt	ccaagtgatc	ctggagaagc	ccatccggat	cccccggttc	1440
	ctgtccgtca	aagcctccca	tgttttaaaa	ggatttttaa	ataaggaccc	caaagagagg	1500
60	ctcggtgccc	ggccacagac	tggattttct	gacatcaagt	cccacgctt	cttcgcagc	1560
	atagactggg	acttgctgga	gaagaagcag	gcgctccctc	cattccagcc	acagatcaca	1620
	gacgactacg	gtctggacaa	ctttgacaca	cagttcacca	gcgagcccgt	gcagctgacc	1680

ccagacgatg aggatgccat aaagaggatc gaccagtcag agttcgaagg ctttgagtat 1740
atcaacccat tattgctgtc caccgaggag tcggtgtga 1779

- 5 <210> 121
<211> 576
<212> DNA
<213> Homo sapiens
- 10 <300>
<302> VEGF
<310> NM003376
- <400> 121
15 atgaactttc tgctgtcttg ggtgcattgg agccttgctt tgctgtctta cctccaccat 60
gccaaagtgg cccaggctgc acccatggca gaaggaggag ggcagaatca tcacgaagtg 120
gtgaagtcca tggatgtcta tcagcgcagc tactgccatc caatcgagac cctgggtggac 180
atcttccagg agtaccctga tgagatcgag tacatcttca agccatcctg tgtgcccctg 240
atgcgatgcg ggggctgctg caatgacgag ggcctggagt gtgtgcccac tgaggagtcc 300
20 aacatcacca tgcagattat gcggatcaaa cctcaccaag gccagcacat aggagagatg 360
agcttcttac agcacaacaa atgtgaatgc agaccaaaga aagatagagc aagacaagaa 420
aatccctgtg ggccttgctc agagcggaga aagcatttgt ttgtacaaga tccgcagacg 480
tgtaaagtgt cctgcaaaaa cacagactcg cggtgcaagg cgaggcagct tgagttaaac 540
gaacgtactt gcagatgtga caagccgagg cggtga 576
- 25 <210> 122
<211> 624
<212> DNA
30 <213> Homo sapiens
- <300>
<302> VEGF B
<310> NM003377
- 35 <400> 122
atgagccctc tgctccgccc cctgctgctc gccgcactcc tgcagctggc ccccgcccag 60
gcccctgtct cccagcctga tgcccctggc caccagagga aagtgggtgc atggatagat 120
gtgtatactc gcgctacctg ccagcccccg gaggtgggtg tgcccctgac tgtggagctc 180
40 atgggcaccg tggccaaaca gctgggtgccc agctgctgta ctgtgcagcg ctgtgggtggc 240
tgctgcccct acgatggcct ggagtgtgtg cccactgggc agcaccaagt cgggatgcag 300
atcctcatga tccggtaacc gagcagtcag ctgggggaga tgtccctgga agaacacagc 360
cagtgtgaat gcagacctaa aaaaaaggac agtgtctgtg agccagacag ggctgcccact 420
ccccaccacc gtccccagcc ccgttctgtt ccgggctggg actctgcccc cggagcacc 480
45 tccccagctg acatcaccca tcccactcca gcccaggcc cctctgcccc cgctgcacc 540
agcaccacca gcgccctgac ccccggaact gccgcgccc ctgccgacgc cgagcttcc 600
tccgttgcca agggcggggc ttag 624
- 50 <210> 123
<211> 1260
<212> DNA
<213> Homo sapiens
- 55 <300>
<302> VEGF C
<310> NM005429
- <400> 123
60 atgcaattgc tgggcttctt ctctgtggcg tgttctctgc tcgccgtgc gctgtctccg 60
ggtcctcgcg aggcgcccgc cgccgcgcgc gccttcagat ccggactcga cctctcggac 120
gcggagcccc acgcgggcga ggccacggct tatgcaagca aagatctgga ggagcagtta 180

	cgggtctgtgt	ccagtgtaga	tgaactcatg	actgtactct	acccagaata	ttggaaaatg	240
	tacaagtgtc	agctaaggaa	aggaggctgg	caacataaca	gagaacaggc	caacctcaac	300
	tcaaggacag	aagagactat	aaaatttgct	gcagcacatt	ataatacaga	gatcttgaaa	360
	agtattgata	atgagtgagg	aaagactcaa	tgcattgccac	gggagggtgtg	tatagatgtg	420
5	gggaaggagt	ttggagtgcg	gacaaacacc	ttcttttaaac	ctccatgtgt	gtccgtctac	480
	agatgtgggg	gttgctgcaa	tagtgagggg	ctgcagtgca	tgaacaccag	cacgagctac	540
	ctcagcaaga	cgttatttga	aattacagtg	cctctctctc	aaggccccaa	accagtaaca	600
	atcagttttg	ccaatcacac	ttcctgccga	tgcattgtcta	aactggatgt	ttacagacaa	660
	gttcattcca	ttatttagacg	ttccctgccca	gcaacactac	cacagtgtca	ggcagcgaa	720
10	aagacctgcc	ccaccaatta	catgtggaat	aatcacatct	gcagatgcct	ggctcaggaa	780
	gattttatgt	tttcctcgga	tgctggagat	gactcaacag	atggattcca	tgacatctgt	840
	ggaccaaaca	aggagctgga	tgaagagacc	tgctcagtgtg	tctgcagagc	ggggcttcgg	900
	cctgccagct	gtggacccca	caaagaacta	gacagaaact	catgccagtgt	tgctgtgaaa	960
	aacaaactct	tccccagcca	atgtggggcc	aaccgagaat	ttgatgaaaa	cacatgccag	1020
15	tgtgtatgta	aaagaacctg	ccccagaaat	caacccttaa	atcctggaaa	atgtgcctgt	1080
	gaatgtacag	aaagtccaca	gaaatgcttg	ttaaaaggaa	agaagttcca	ccaccaaaca	1140
	tgagctgtgt	acagacggcc	atgtacgaac	cgccagaagg	cttgtgagcc	aggattttca	1200
	tatagtgaag	aagtgtgtcg	ttgtgtccct	tcattattgga	aaagaccaca	aatgagctaa	1260
20	<210> 124						
	<211> 1074						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
25	<300>						
	<302> VEGF D						
	<310> AJ000185						
30	<400> 124						
	atattcaaaa	tgtacagaga	gtgggtagtg	gtgaatgttt	tcatgatgtt	gtacgtccag	60
	ctggtgcagg	gctccagtaa	tgaacatgga	ccagtgaagc	gatcatctca	gtccacattg	120
	gaacgatctg	aacagcagat	cagggctgct	tctagtttgg	aggaactact	tcgaattact	180
	cactctgagg	actggaagct	gtggagatgc	aggctgaggc	tcaaaagttt	taccagtatg	240
35	gactctcgct	cagcatccca	tcgggtccact	aggtttgctg	caactttcta	tgacattgaa	300
	acactaaaag	ttatagatga	agaatggcaa	agaactcagt	gcagccctag	agaaacgtgc	360
	gtggagggtg	ccagtgcgct	ggggaagagt	accaacacat	tcttcaagcc	cccttggtgtg	420
	aacgtgttcc	gatgtggtgg	ctgttgcaat	gaagagagcc	ttatctgtat	gaacaccagc	480
	acctcgta	tttccaaaaca	gctctttgag	atatcagtgc	ctttgacatc	agtacctgaa	540
40	ttagtgctgt	ttaaagtgtg	caatcataca	ggttgtaagt	gcttgccaac	agccccccgc	600
	catccatact	caattatcag	aagatccatc	cagatccctg	aagaagatcg	ctgttcccat	660
	tccaagaaac	tctgtcctat	tgacatgcta	tgggatagca	acaaatgtaa	atgtgttttg	720
	caggaggaaa	atccacttgc	tggaaacagaa	gaccactctc	atctccagga	accagctctc	780
	tgtggggccac	acatgatgtt	tgacgaagat	cgttgcgagt	gtgtctgtaa	aacaccatgt	840
45	cccaaagatc	taatccagca	ccccaaaaac	tgcagttgct	ttgagtgcaa	agaaagtctg	900
	gagacctgct	gccagaagca	caagctattt	caccagaca	cctgcagctg	tgaggacaga	960
	tgcccccttc	ataccagacc	atgtgcaagt	ggcaaaacag	catgtgcaaa	gcattgccgc	1020
	tttccaaagg	agaaaagggc	tgcccagggg	ccccacagcc	gaaagaatcc	ttga	1074
50	<210> 125						
	<211> 1314						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
55	<300>						
	<302> E2F						
	<310> M96577						
60	<400> 125						
	atggccttgg	ccggggccccc	tgccggcgcc	ccatgcgcgc	cggcgctgga	ggccctgctc	60
	ggggccggcg	cgctgcggct	gctcgactcc	tcgcagatcg	tcattcatctc	cgccgcgcag	120


```
gacgccagcg ccccgccggc tcccaccggc cccgcggcgc ccgcccgcgg cccctgcgac 180
cctgacctgc tgctcttcgc cacaccgcag gcgccccggc ccacacccag tgcgccgcgg 240
cccgccgctcg gccgcccgcc ggtgaagcgg aggctggacc tggaaactga ccatcagtac 300
ctggccgaga gcagtgggcc agctcggggc agaggccgcc atccaggaaa aggtgtgaaa 360
5 tccccggggg agaagtacgc ctatgagacc tctactgaatc tgaccacca ggccttcctg 420
gagctgctga gccactcggc tgacgggtgc gtcgacctga actgggctgc cgagggtgctg 480
aagggtgcaga agcggcgcat ctatgacatc accaacgtcc ttgagggcat ccagctcatt 540
gccaaagaagt ccaagaacca catccagtgg ctgggcagcc acaccacagt gggcgctcggc 600
ggacggcttg aggggttgac ccaggacctc cgacagctgc aggagagcga gcagcagctg 660
10 gaccacctga tgaatatctg tactacgcag ctgcccctgc tctccgagga cactgacagc 720
cagcgcctgg cctacgtgac gtgtcaggac cttcgtagca ttgcagacct tgcagagcag 780
atggttatgg tgatcaaagc ccttcctgag acccagctcc aagccgtgga ctcttcggag 840
aacttttcaga tctcccttaa gagcaaacaa ggcccgatcg atgttttctc gtgccctgag 900
gagaccgtag gtgggatcag ccctgggaag accccatccc aggaggtcac ttctgaggag 960
15 gagaacaggg ccaactgactc tgccaccata gtgtcaccac caccatcacc tccccctca 1020
tccctcacca cagatcccag ccagtctcta ctgagcctgg agcaagaacc gctgttgtcc 1080
cggatgggca gcctgcgggc tcccgtggac gaggaccgcc tgtccccgct ggtggcgggc 1140
gactcgctcc tggagcatgt gcgggaggac ttctccggcc tctccctga ggagttcacc 1200
agcctttccc caccacacga ggccctcgac taccacttcg gcctcgagga gggcgagggc 1260
20 atcagagacc tcttcgactg tgactttggg gacctcacc ccctggattt ctga 1314

<210> 126
<211> 166
25 <212> DNA
    <213> Human papillomavirus

<300>
<302> EBER-1
30 <310> Jo2078

<400> 126
ggacctacgc tgccctagag gttttgctag ggaggagacg tgtgtggctg tagccacccg 60
tcccgggtac aagtccccgg tggtgaggac ggtgtctgtg gttgtcttcc cagactctgc 120
35 tttctgccgt cttcgggtcaa gtaccagctg gtggtccgca tgtttt 166

<210> 127
<211> 172
40 <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

<300>
<302> EBER-2
45 <310> J02078

<400> 127
ggacagccgt tgccctagtg gtttcggaca caccgccaac gctcagtgcg gtgctaccga 60
cccaggtca agtccccggg gaggagaaga gaggttccc gcctagagca ttgcaagtc 120
50 aggattctct aatccctctg ggagaagggg attcggcttg tccgctattt tt 172

<210> 128
<211> 651
55 <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

<300>
<302> NS2
60 <310> AJ238799

<400> 128
```

```

    atggaccggg agatggcagc atcgtgcgga ggcgcggttt tcgtaggctc gatactcttg 60
    accttggtcac cgcactataa gctgttcctc gctagggtca tatggtggtt acaatatatt 120
    atcaccaggg ccgaggcaca cttgcaagtg tggatcccc ccctcaacgt tcgggggggc 180
    cgcgatgccg tcacctcct cactgcgcg atccaccag agctaattct taccatcacc 240
5   aaaatcttgc tcgccatact cgggtccactc atggtgctcc aggctggtat aaccaaagtg 300
    ccgctacttcg tgcgcgcaca cggggtcatt cgtgcatgca tgctggtgcg gaagggttgc 360
    ggggggtcatt atgtccaaat ggctctcatg aagttggccg cactgacagg tacgtacgtt 420
    tatgaccatc tcacccact gcgggactgg gccacgcgg gcctacgaga ccttgcggtg 480
    gcagttgagc ccgtcgtctt ctctgatatg gagaccaagg ttatcacctg gggggcagac 540
10  accgcggcgt gtggggacat catcttgggc ctgcccgctc ccgcccgcag ggggagggag 600
    atacatctgg gaccggcaga cagccttgaa gggcaggggt ggcgactcct c 651

    <210> 129
15  <211> 161
    <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

    <300>
20  <302> NS4A
    <310> AJ238799

    <400> 129
25  gcacctgggt gctggtaggc ggagtcctag cagctctggc cgcgtattgc ctgacaacag 60
    gcagcgtggg cattgtgggc aggatcatct tgtccggaaa gccggccatc attcccgcac 120
    ggaagtcct ttaccgggag ttcgatgaga tgaagagtg c 161

    <210> 130
30  <211> 783
    <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

    <300>
35  <302> NS4B
    <310> AJ238799

    <400> 130
40  gcctcacacc tcccttacat cgaacaggga atgcagctcg ccgaacaatt caaacagaag 60
    gcaatcgggt tgctgcaaac agccaccaag caagcggagg ctgctgctcc cgtgggtggaa 120
    tccaagtggc ggaccctcga agccttctgg gcgaagcata tgtggaattt catcagcggg 180
    atacaatatt tagcaggctt gtccactctg cctggcaacc ccgcgatagc atcactgatg 240
    gcattcacag cctctatcac cagcccgtc accaccaac ataccctcct gtttaacatc 300
    ctggggggat gggtaggcgc ccaacttgct cctcccagcg ctgcttctgc tttcgtaggc 360
45  gccggcatcg ctggagcggc tgttggcagc ataggccttg ggaagggtgct tgtggatatt 420
    ttggcaggtt atggagcagg ggtggcaggc gcgctcgtgg cctttaagggt catgagcggc 480
    gagatgcct ccaccgagga cctgggtaac ctactccctg ctatcctctc ccctggcgcc 540
    ctatgcgtcg ggtcgtgtg cgcagcgata ctgcgtcggc acgtgggccc aggggagggg 600
    gctgtgcagt ggatgaaccg gctgatagcg ttcgcttcgc ggggtaacca cgtctcccc 660
50  acgcactatg tgctgagag cgacgtgca gcacgtgtca ctcagatcct ctctagtctt 720
    accatcactc agctgctgaa gaggcttcac cagtggatca acgaggactg ctccacgcca 780
    tgc 783

    <210> 131
55  <211> 1341
    <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

    <300>
60  <302> NS5A
    <310> AJ238799

```

<400> 131
 5 tccggctcgt ggctaagaga tgtttgggat tggatatgca cgggtgttgac tgatttcaag 60
 acctggctcc agtccaagct cctgccgcga ttgccgggag tcccccttctt ctcattgtcaa 120
 cgtgggtaca agggagctctg gcggggcgac ggcattcatgc aaaccacctg cccatgtgga 180
 gcacagatca ccggacatgt gaaaaacggg tccatgagga tcgtggggcc taggacctgt 240
 agtaacacgt ggcatggaac attccccatt aacgcgtaca ccacggggcc ctgcacgcc 300
 tccccggcgc caaattattc tagggcgctg tggcgggtgg ctgctgagga gtacgtggag 360
 gttacgcggg tgggggattt ccactacgtg acgggcatga ccactgacaa cgtaaagtgc 420
 10 ccgtgtcagg ttccggcccc cgaattcttc acagaagtgg atgggggtgcg gttgcacagg 480
 tacgtctccag cgtgcaaacc cctcctacgg gaggagggtca cattcctggt cgggctcaat 540
 caatacctgg ttgggtcaca gctcccatgc gagcccgaac cggacgtagc agtgctcact 600
 tccatgtctca ccgacccctc ccacattacg gcggagacgg ctaagcgtag gctggccagg 660
 ggatctcccc cctccttggc cagctcatca gctagccagc tgtctgcgcc ttccttgaag 720
 15 gcaacatgca ctaccctgca tgactccccg gacgctgacc tcatcgaggc caacctcctg 780
 tggcggcagg agatggggcg gaacatcacc cgcgtggagt cagaaaataa ggtagtaatt 840
 ttggactctt tcgagccgct ccaagcggag gaggatgaga gggaaagtac cgttccggcg 900
 gagatcctgc ggagggtccag gaaattccct cgagcgatgc ccatatgggc acgccgggag 960
 tacaaccctc cactgttaga gtcttggaag gacccggact acgtccctcc agtggtacac 1020
 20 ggggtgtccat tgccgcctgc caaggccccct ccgataccac ctccacggag gaagaggacg 1080
 gttgtcctgt cagaatctac cgtgtcttct gccttggcgg agctcgccac aaagaccttc 1140
 ggcagctccg aatcgtcggc cgtcgacagc ggcacggcaa cggcctctcc tgaccagccc 1200
 tccgacgacg gcgacgcggg atccgacggt gagtcgtact cctccatgcc ccccttgag 1260
 ggggagccgg gggatcccga tctcagcgac ggggtcttgg ctaccgtaag cgaggaggct 1320
 25 agtgaggacg tcgtctgctg c 1341

<210> 132
 <211> 1772
 30 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> NS5B
 35 <310> AJ238799

<400> 132
 40 tcgatgtcct acacatggac aggcgccttg atcacgccat gcgctgcgga ggaaaccaag 60
 ctgcccataca atgcactgag caactctttg ctccgtcacc acaacttggg ctatgctaca 120
 acatctcgcga gcgcaagcct gcggcagaag aaggtcacct ttgacagact gcaggtcctg 180
 gacgaccact accgggacgt gctcaaggag atgaaggcga aggcgtccac agttaaggct 240
 aaacttctat ccctggagga agcctgtaag ctgacggccc cacattcggc cagatctaaa 300
 tttggctatg gggcaaagga cgtccggaac ctatccagca aggccgttaa ccacatccgc 360
 45 tccgtgtgga aggacttgct ggaagacact gagacacca ttgacaccac catcatggca 420
 aaaaatgagg ttttctgcgt ccaaccagag aagggggggc gcaagccagc tcgccttatc 480
 gtattcccag atttgggggt tcgtgtgtgc gagaaaatgg ccctttacga tgtggtctcc 540
 accctccctc aggcgtgat gggctcttca tacggattcc aatactctcc tggacagcgg 600
 gtcgagttcc tggatgaatgc ctggaaagcg aagaaatgcc ctatgggctt cgcatacgac 660
 acccgctggt ttgactcaac ggtcactgag aatgacatcc gtgttgagga gtcaatctac 720
 50 caatgtttgt acttggcccc cgaagccaga caggccataa ggtcgctcac agagcggtt 780
 tacatcgggg gccccctgac taattctaaa gggcagaact gcggctatcg ccggtgcgcg 840
 gcgagcgggt tactgacgac cagctgcggt aataccctca catgttactt gaaggccgct 900
 gcggcctgtc gagctgcgaa gctccaggac tgcacgatgc tcgtatgcgg agacgacctt 960
 gtcgttatct gtgaaagcgc ggggacccaa gaggacgagg cgagcctacg ggccttcacg 1020
 55 gaggctatga ctagatactc tgcccccttc ggggacccgc ccaaaccaga atacgacttg 1080
 gagttgataa catcatgctc ctccaatgtg tcagtgcgcg acgatgcacg tggcaaaagg 1140
 gtgtactatc tcaccgtga cccccacc ccccttgcgc gggctgcgtg ggagacagct 1200
 agacacactc cagtcaattc ctggctaggc aacatcatca tgtatgcgcc caccttgttg 1260
 gcaaggatga tcctgatgac tcattctctc tccatccttc tagctcagga acaacttgaa 1320
 60 aaagccctag attgtcagat ctacgggggc tgttactcca ttgagccact tgacctacct 1380
 cagatcattc aacgactcca tggccttagc gcattttcac tccatagtta ctctccagg 1440
 gagatcaata ggggtggctt atgcctcagg aaacttgggg taccgccctt gcgagtctgg 1500

agacatcggg ccagaagtgt ccgcgctagg ctactgtccc aggggggggag ggctgccact 1560
 tgtggcaagt acctcttcaa ctgggcagta aggaccaagc tcaaactcac tccaatcccg 1620
 gctgcgtccc agttggattt atccagctgg ttcgttgctg gttacagcgg gggagacata 1680
 tatcacagcc tgtctcgtgc ccgaccccg c ggttcatgt ggtgcctact cctactttct 1740
 5 gtaggggtag gcattctatct actccccaac cg 1772

<210> 133
 <211> 1892
 10 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> NS3
 15 <310> AJ238799

<400> 133
 cgccctattac ggcctactcc caacagacgc gaggcctact tggctgcac atcactagcc 60
 tcacaggccg ggacaggaac cagggtcgagg gggagggtcca agtgggtctcc accgcaacac 120
 20 aatcttttctt ggcgacctgc gtcaatggcg tgtgttgagc tgtctatcat ggtgccggct 180
 caaagaccct tgccggccca aagggcccaa tcacccaaat gtacaccaat gtggaccagg 240
 acctcgtcgg ctggcaagcg cccccgggg cgcgttcctt gacaccatgc acctgcggca 300
 gctcggacct ttacttggtc acgaggcatg ccgatgtcat tccggtgcgc cggcggggcg 360
 acagcagggg gagcctactc tccccaggc ccgtctccta cttgaagggc tcttcggggc 420
 25 gtccactgct ctgccccctc gggcacgctg tgggcatctt tcgggtgcc gtgtgcacc 480
 gaggggttgc gaaggcggtg gactttgtac ccgtcgagtc tatggaaacc actatgcgg 540
 ccccggtctt caccggacaac tcgtccctc cggccgtacc gcagacattc cagggtggcc 600
 atctacacgc ccctactggt agcggcaaga gactaagggt gccggctgcg tatgcagccc 660
 aaggggtataa ggtgcttgtc ctgaaccctg ccgtcgccgc caccctaggt ttcggggcgt 720
 30 atatgtctaa ggcacatggt atcgacccta acatcagaac cggggtaagg accatcacca 780
 cgggtgcccc catcacgtac tccacctatg gcaagtttct tgccgacggg ggttgctctg 840
 gggggcgcta tgacatcata atatgtgatg agtgccactc aactgactcg accactatcc 900
 tgggcatcgg cacagtcctg gaccaagcgg agacggctgg agcgcgactc gtcgtgctcg 960
 ccaccgctac gcctccggga tcggtcaccg tgccacatcc aaacatcgag gaggtggctc 1020
 35 tgtccagcac tggagaaatc cccttttatg gcaaagccat ccccatcgag accatcaagg 1080
 gggggaggca cctcattttc tgccattcca agaagaaatg tgatgagctc gccgcgaagc 1140
 tgtccggcct cggactcaat gctgtagcat attaccgggg ccttgatgta tccgtcatac 1200
 caactagcgg agacgtcatt gtcgtagcaa cggacgctct aatgacgggc tttaccggcg 1260
 atttcgactc agtgatcgac tgcaatacat gtgtcaccga gacagtcgac ttcagcctgg 1320
 40 acccgacctt caccattgag acgacgaccg tgccacaaga cgcgggtgtc cgctcgcagc 1380
 ggcgaggcag gactggtagg ggcaggatgg gcatctacag gtttgtgact ccaggagaac 1440
 ggccctcggg catgttcgat tcctcgggtt tgtgcgagt ctatgacgcg ggctgtgctt 1500
 'ggtacgagct caccgcccgc gagacctcag ttagggttgc ggcttaccta aacacaccag 1560
 ggttgcccgt ctgccaggac catctggagt tctgggagag cgtctttaca ggccctaccc 1620
 45 acatagacgc ccatttcttg tcccagacta agcaggcagg agacaacttc ccctacctgg 1680
 tagcatacca ggctacggtg tgcgccaggg ctgaggctcc acctccatcg tgggacaaa 1740
 tgtggaagtg tctcatacgg ctaaaagcta cgctgcacgg gccaacgccc ctgctgtata 1800
 ggctggggagc cgttcaaaac gaggttacta ccacacacc cataaccaa tacatcatgg 1860
 50 catgcatgtc ggctgacctg gaggtcgtca cg 1892

<210> 134
 <211> 822
 <212> DNA
 55 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> stmn cell factor
 <310> M59964

60 <400> 134
 atgaagaaga cacaaacttg gattctcact tgcattttatc ttcagctgct cctattttaat 60

cctctcgtca aaactgaagg gatctgcagg aatcgtgtga ctaataatgt aaaagacgtc 120
 actaaattgg tggcaaattct tccaaaagac tacatgataa ccctcaaata tgtccccggg 180
 atggatgttt tgccaagtca ttgttggaata agcgagatgg tagtacaatt gtcagacagc 240
 ttgactgatac ttctggacaa gttttcaaat atttctgaag gcttgagtaa ttattccatc 300
 5 atagacaaac ttgtgaatat agtcgatgac cttgtggagt gcgtcaaaga aaactcatct 360
 aaggatctaa aaaaatcatt caagagccca gaaccaggc tctttactcc tgaagaattc 420
 tttagaattt ttaatagatc cattgatgcc ttcaaggact ttgtagtggc atctgaaact 480
 agtgattgtg tggtttcttc aacattaagt cctgagaaag attccagagt cagtgtcaca 540
 aaaccattta tgttaccccc tgttgacagc agctccctta ggaatgacag cagtagcagt 600
 10 aataggaagg ccaaaaatcc ccctggagac tccagcctac actgggcagc catggcattg 660
 ccagcattgt tttctcttat aattggcttt gcttttgag ccttatactg gaagaagaga 720
 cagccaagtc ttacaagggc agttgaaaat atacaaatta atgaagagga taatgagata 780
 agtatgttgc aagagaaaga gagagagttt caagaagtgt aa 822

15
 <210> 135
 <211> 483
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20
 <300>
 <302> TGFalpha
 <310> AF123238

25
 <400> 135
 atgggtcccct cggctggaca gctcgccctg ttcgctctgg gtatttgtgtt ggctgcgtgc 60
 caggccttgg agaacagcac gtccccgtg agtgcagacc cgcccgaggc tgcagcagtg 120
 gtgtcccat ttaatgactg cccagattcc cacactcagt tctgcttcca tggaaacctgc 180
 aggttttttgg tgcaggagga caagccagca tgtgtctgcc attctgggta cgttggtgca 240
 30 cgctgtgagc atgcggaccc cctggccgtg gtggctgcca gccagaagaa gcaggccatc 300
 accgccttgg tgggtgtctc catcgtggcc ctggctgtcc ttatcatcac atgtgtgctg 360
 atacactgct gccaggtccg aaaacactgt gagtgggtgcc gggccctcat ctgccggcac 420
 gagaagccca gcgccctcct gaagggaaga accgcttgct gccactcaga aacagtgggtc 480
 tga 483

35
 <210> 136
 <211> 1071
 <212> DNA
 40 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> GD3 synthase
 <310> NM003034

45
 <400> 136
 atgagcccct gcgggcgggc ccggcgacaa acgtccagag gggccatggc tgtactggcg 60
 tggaaagttcc cgcggaccgc gctgcccatt ggagccagtg ccctctgtgt cgtggctctc 120
 tgttggtctc acatcttccc cgtctaccgg ctgcccacg agaaagagat cgtgcagggg 180
 50 gtgctgcaac agggcacggc gtggaggagg aaccagaccg cggccagagc gttcaggaaa 240
 caaatgggaag actgctgcca ccctgcccac ctctttgcta tgactaaaaat gaattcccct 300
 atggggaaga gcatgtggta tgacggggag tttttatact cattcaccat tgacaattca 360
 acttactctc tcttcccaca ggcaacccca ttccagctgc cattgaagaa atgctcggtg 420
 gtgggaaatg gtgggattct gaagaagagt ggctgtggcc gtcaaataga tgaagcaaat 480
 55 tttgtcatgc gatgcaatct ccctcctttg tcaagtgaat acactaagga tgttggatcc 540
 aaaagtcagt tagtgacagc taatcccagc ataattcggc aaagggttca gaaccttctg 600
 tgggtccagaa agacatttgt ggacaacatg aaaatctata accacagtta catctacatg 660
 cctgcctttt ctatgaagac aggaacagag ccatctttga gggtttatta tacactgtca 720
 gatgttggtg ccaatcaaac agtgcgtgtt gccaacccca actttctgct tagcattgga 780
 60 aagttcttga aaagtagagg aatccatgcc aagcgctgt ccacaggact ttttctgggtg 840
 agcgcagctc tgggtctctg tgaagaggtg gccatctatg gcttctggcc cttctctgtg 900
 aatatgcatg agcagcccat cagccaccac tactatgaca acgtcttacc cttttctggc 960

ttccatgccca tgcccagagga atttctccaa ctctgggtatc ttcataaaaat cgggtgcactg 1020
agaatgcagc tggacccatg tgaagatacc tcaactccage ccacttccta g 1071

5 <210> 137
<211> 744
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> FGF14
<310> NM004115

<400> 137
15 atggccgcgg ccatcgctag cggcttgatc cgccagaagc ggcagggcgcg ggagcagcac 60
tgggaccggc cgtctgccag caggaggcgg agcagcccca gcaagaaccg cgggctctgc 120
aacggcaacc tgggtggatat cttctccaaa gtgcgcactc tcggcctcaa gaagcgcagg 180
ttgcggcgcc aagatcccca gctcaagggt atagtgaacca ggttatatg caggcaaggc 240
tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctcgatggaa ccaaggatga cagcactaat 300
20 tctacactct tcaacctcat accagtggga ctacgtgttg ttgccatcca gggagtgaag 360
acagggttgt atatagccat gaatggagaa ggttacctct acccatcaga actttttacc 420
cctgaatgca agtttaaaga atctgttttt gaaaattatt atgtaatcta ctcatccatg 480
ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tggtttttgg gattaaataa ggaagggcaa 540
gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcattttct acccaagcca 600
25 ttggaagttg ccatgtaccg agaaccatct ttgcatgatg ttggggaaac ggtcccgaag 660
cctgggggtga cgccaagtaa aagcacaagt gcgtctgcaa taatgaatgg agggcaaacca 720
gtcaacaaga gtaagacaac atag 744

30 <210> 138
<211> 1503
<212> DNA
<213> Human immunodeficiency virus

35 <300>
<302> gag (HIV)
<310> NC001802

<400> 138
40 atgggtgcga gagcgtcagt attaacggg ggagaattag atcgatggga aaaaattcgg 60
ttaaggccag ggggaaagaa aaaatataaa ttaaaacata tagtatgggc aagcaggag 120
ctagaacgat tcgcagttaa tcctggcctg ttagaaacat cagaaggctg tagacaaata 180
ctgggacagc tacaaccatc ccttcagaca ggatcagaag aacttagatc attatataat 240
acagtagcaa ccctctattg tgtgcatcaa aggatagaga taaaagacac caaggaagct 300
45 ttagacaaga tagaggaaga gcaaaacaaa agtaagaaaa aagcacagca agcagcagct 360
gacacaggac acagcaatca ggtcagccaa aattacccta tagtgcagaa catccagggg 420
caaatggtac atcaggccat atcacctaga actttaaatg catgggtaaa agtagtagaa 480
gagaaggctt tcagcccaga agtgataccc atgttttcag cattatcaga aggagccacc 540
ccacaagatt taaacaccat gctaaacaca gtggggggac atcaagcagc catgcaaatg 600
50 ttaaaagaga ccatcaatga ggaagctgca gaatgggata gagtgcattc agtgcatgca 660
gggcctattg caccaggcca gatgagagaa ccaaggggaa gtgacatagc aggaactact 720
agtacccttc aggaacaaat aggatggatg acaataatc cacctatccc agtaggagaa 780
atttataaaa gatggataat cctgggatta aataaaatag taagaatgta tagccctacc 840
agcattcttg acataagaca aggaccaaag gaaccttta gagactatgt agaccgggtc 900
55 tataaaactc taagagccga gcaagcttca caggaggtaa aaaattggat gacagaacc 960
ttgttggtcc aaaatgcgaa ccagattgtt aagactattt taaaagcatt gggaccagcg 1020
gctacactag aagaaatgat gacagcatgt caggagtag gaggaccgg ccataaggca 1080
agagttttgg ctgaagcaat gagccaagta acaaattcag ctaccataat gatgcagaga 1140
ggcaatttta ggaaccaaag aaagattgtt aagtgtttca attgtggcaa agaaggcacc 1200
60 acagccagaa attgcagggc ccctaggaaa aagggtgtt ggaaatgtgg aaagggaagg 1260
caccacaaatg aagattgtac tgagagacag gctaattttt tagggaagat ctggccttcc 1320
tacaagggaa ggccaggga ttttcttcag agcagaccag agccaacagc cccaccagaa 1380

```

gagagcttca ggtctggggt agagacaaca actccccctc agaagcagga gccgatagac 1440
aaggaactgt atcctttaac ttccctcagg tcactctttg gcaacgaccc ctcgtcacaa 1500
taa 1503

5
<210> 139
<211> 1101
<212> DNA
<213> Human immunodeficiency virus

10
<300>
<302> TARBP2
<310> NM004178

15
<400> 139
atgagtgaag aggagcaagg ctccggcact accacgggct gcgggctgcc tagtatagag 60
caaatgctgg ccgccaaccc aggcaagacc ccgatcagcc ttctgcagga gtatgggacc 120
agaataggga agacgcctgt gtacgacctt ctcaaagccg agggccaagc ccaccagcct 180
aatttcacct tccgggtcac cgttggcgac accagctgca ctggtcaggg cccagcaag 240
20 aaggcagcca agcacaaggc agctgaggtg gccctcaaac acctcaaagg ggggagcatg 300
ctggagccgg ccctggagga cagcagttct ttttctccc tagactcttc actgcctgag 360
gacattccgg tttttactgc tgcagcagct gctacccag ttccatctgt agtcctaacc 420
aggagcccc ccattggaact gcagccccct gtctccctc agcagtctga gtgcaacccc 480
gttgggtgctc tgcaggagct ggtggtgtag aaaggctggc ggttgccgga gtacacagtg 540
25 acccaggagt ctgggcccagc ccaccgcaaa gaattcacca tgacctgtcg agtggagcgt 600
ttcattgaga ttgggagtgg cacttccaaa aaattggcaa agcggaatgc ggcggccaaa 660
atgctgcttc gagtgacacac ggtgcctctg gatgccggg atggcaatga ggtggagcct 720
gatgatgacc acttctccat tgggtgtggc ttccgcctgg atggtcttcg aaaccggggc 780
ccagggttga cctgggattc tctacgaaat tcagtaggag agaagatcct gtccctccgc 840
30 agttgtctcc tgggctccct ggggtgccctg ggccctgcct gctgccgtgt cctcagttag 900
ctctctgagg agcaggcctt tcacgtcagc tacctggata ttgaggagct gacctgagt 960
ggactctgcc agtgcctggg ggaactgtcc accagccgg cactgtgtg tcatggctct 1020
gcaaccacca gggaggcagc ccgtggtgag gctgcccgcc gtgccctgca gtacctcaag 1080
atcatggcag gcagcaagtg a 1101

35
<210> 140
<211> 219
<212> DNA
40 <213> Human immunodeficiency virus

<300>
<302> TAT (HIV)
<310> U44023

45
<400> 140
atggagccag tagatcctag cctagagccc tggaagcatc caggaagtca gcctaagact 60
gcttgtagca cttgctattg taaagagtgt tgctttcatt gccaagtttg tttcataaca 120
aaaggcttag gcatctccta tggcaggaag aagcggagac agcgacgaag aactcctcaa 180
50 ggtcatcaga ctaatcaagt ttctctatca aagcagtaa 219

<210> 141
<211> 22
55 <212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Sense-Strang
60 (R1A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz
ist

```

<400> 141
ccaucucgaa aagaaguuaa ga 22

5 <210> 142
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R1B) einer dsRNA, die
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

15 <400> 142
ucuaacuuc uuuucgagau ggggu 24

20 <210> 143
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

25 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(R2A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1- Sequenz
ist

30 <400> 143
uauagguucc aggcugcug ua 22

35 <210> 144
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

40 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(R3A) einer dsRNA, die homolog zur Sequenz des MDR
1-Gens ist

45 <400> 144
ccagagaagg ccgcaccugc au 22

50 <210> 145
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

55 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R3B) einer dsRNA, die
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

60 <400> 145
augcaggugc ggccuucucu ggcu 24

<210> 146
<211> 21

<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
5 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(R4A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz
ist

<400> 146
10 ccaucucgaa aagaaguuaa g 21

<210> 147
<211> 21
15 <212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
20 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R4B) einer dsRNA, die
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

<400> 147
25 uaacuucuuu ucgagauggg u 21

<210> 148
<211> 22
30 <212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
35 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(S1A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
GFP-Sequenz ist

<400> 148
40 ccacaugaag cagcacgacu uc 22

<210> 149
<211> 22
45 <212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
50 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S1B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

<400> 149
gaagucgugc ugcuucaugu gg 22

<210> 150
55 <211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

60 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S7A) einer dsRNA, die homolog

zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

	<400> 150	
5	ccacaugaag cagcacgacu u	21
	<210> 151	
	<211> 21	
	<212> RNA	
10	<213> Künstliche Sequenz	
	<220>	
15	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (S7B) einer dsRNA, die komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist	
	<400> 151	
	gucgugcugc uucauguggu c	21
20	<210> 152	
	<211> 24	
	<212> RNA	
25	<213> Künstliche Sequenz	
	<220>	
30	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (R2B) einer dsRNA, die komplementär zur MDR-1-Sequenz ist	
	<400> 152	
	uacagcaagc cuggaaccua uagc	24
35	<210> 153	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> Künstliche Sequenz	
40	<220>	
	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang (K1A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist	
45	<400> 153	
	acaggaugag gaucguuucg ca	22
50	<210> 154	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> Künstliche Sequenz	
55	<220>	
	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (K1B) einer dsRNA, die komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist	
60	<400> 154	
	uqcgaaacga uccucauccu gu	22

5 <210> 155
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(K3A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
Neomycin-Sequenz ist

15 <400> 155
gaugaggau c guuucgcaug a 21

20 <210> 156
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

25 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (K3B) einer dsRNA, die
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

30 <400> 156
augcgaaacg auccucaucc u 21

35 <210> 157
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

40 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(K2A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
Neomycin-Sequenz ist

45 <400> 157
acaggaugag gaucguuucg caug 24

50 <210> 158
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

55 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (K2B) einer dsRNA, die
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

60 <400> 158
ugcgaaaacga uccucauccu gucu 24

<210> 159
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (S4B) einer dsRNA, die
 komplementär zur YFP-bzw. GFP-Sequenz ist

5 <400> 159
 gaagucgugc ugcucaugu gguc 24

10 <210> 160
 <211> 24
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

15 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
 (PKC1 A) einer dsRNA, die homolog zur
 Proteinkinase C-Sequenz ist

20 <400> 160
 cuucuccgcc ucacaccgcu gcaa 24

25 <210> 161
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

30 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (PKC2 B) einer dsRNA, die
 komplementär zur Proteinkinase C-Sequenz ist

35 <400> 161
 gcagcggugu gaggcggaga ag 22

40 <210> 162
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

45 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (S12B) einer dsRNA, die
 komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

50 <400> 162
 aagucgugcu gcucaugug g 21

55 <210> 163
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

60 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (S11B) einer dsRNA, die
 komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

<400> 163
 aagucgugcu gcucaugug guc 23

5 <210> 164
<211> 20
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(S13A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
GFP-Sequenz ist

15 <400> 164
ccacaugaag cagcacgacu 20

20 <210> 165
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

25 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S13B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

30 <400> 165
agucgugcug cuucaugugg uc 22

35 <210> 166
<211> 20
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

40 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S14B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

45 <400> 166
agucgugcug cuucaugugg 20

50 <210> 167
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

55 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(S4A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
GFP-Sequenz ist

60 <400> 167
ccacaugaag cagcacgacu ucuu 24

<210> 168
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-7A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
5 EGFR-Sequenz ist

<400> 168
aacaccgcag caugucaaga u 21

10 <210> 169
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

15 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-7B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

20 <400> 169
cuugacaugc ugcgguguuu u 21

25 <210> 170
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

30 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-8A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
EGFR-Sequenz ist

35 <400> 170
aaguuaaaaau ucccguccgu au 22

40 <210> 171
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

45 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-8B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

50 <400> 171
ugauagcgac gggaaauuuu ac 22

55 <210> 172
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

60 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-2A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
EGFR-Sequenz ist

<400> 172
agugugaucc aagcuguccc aa

22

- 5 <210> 173
 <211> 24
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz
- 10 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (ES-5B) einer dsRNA, die
 komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist
- 15 <400> 173
 uugggacagc uuggaucaca cuuu

24

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Juli 2002 (18.07.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/055693 A3

(51) Internationale Patentklassifikation: **C12N 15/11**,
A61K 31/713, C12N 15/88, A61P 35/00

(21) Internationales Aktenzeichen: **PC1/EP02/00152**

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Januar 2002 (09.01.2002)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
101 00 586.5 9. Januar 2001 (09.01.2001) DE
101 55 280.7 26. Oktober 2001 (26.10.2001) DE
101 58 411.3 29. November 2001 (29.11.2001) DE
101 60 151.4 7. Dezember 2001 (07.12.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **RIBOPHARMA AG** [DE/DE]; Universitätsstrasse
30, 95447 Bayreuth (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KREUTZER, Roland**

[DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).
LIMMER, Stephan [DE/DE]; Universitätsstrasse 30,
95447 Bayreuth (DE). **ROST, Sylvia** [DE/DE]; Univer-
sitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). **HADWIGER,**
Philipp [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth
(DE).

(74) Anwalt: **GASSNER, Wolfgang**; Nägelsbachstrasse 49a,
91052 Erlangen (DE).

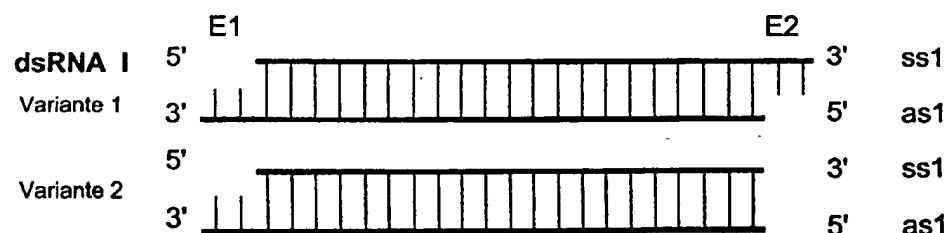
(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: **METHOD FOR INHIBITING THE EXPRESSION OF A TARGET GENE**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HEMMUNG DER EXPRESSION EINES ZIELGENS**



(57) Abstract: The invention relates to a method for inhibiting the expression of a target gene in a cell, comprising the following steps: introduction of an amount of at least one dual-stranded ribonucleic acid (dsRNA I) which is sufficient to inhibit the expression of the target gene. The dsRNA I has a dual-stranded structure formed by a maximum of 49 successive nucleotide pairs. One strand (as1) or at least one section of the one strand (as1) of the dual-stranded structure is complementary to the sense strand of the target gene. The dsRNA has an overhang on the end (E1) of dsRNA I formed by 1 - 4 nucleotides.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte: Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinanderfolgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinn-Strang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA am einen Ende (E1) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

WO 02/055693 A3



OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.*

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

**(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts:**

17. Juli 2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/00152

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C12N15/11 A61K31/713 C12N15/88 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, SEQUENCE SEARCH

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 44895 A (KREUTZER ROLAND ;LIMMER STEPHAN (DE)) 3 August 2000 (2000-08-03) the whole document ---	1-240
Y	WO 98 05770 A (ROTHBARTH KARSTEN ;JOSWIG GABY (DE); WERNER DIETER (DE); SCHUBERT) 12 February 1998 (1998-02-12) the whole document ---	1-240
Y	WO 99 32619 A (CARNEGIE INST OF WASHINGTON ;MONTGOMERY MARY K (US); FIRE ANDREW ()) 1 July 1999 (1999-07-01) the whole document ---	1-240
Y	WO 00 44914 A (FARRELL MICHAEL J ;LI YIN XIONG (US); KIRBY MARGARET L (US); MEDIC) 3 August 2000 (2000-08-03) the whole document ---	1-240
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 January 2003

Date of mailing of the international search report

27/01/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Armandola, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/00152

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ZAMORE PHILLIP D ET AL: "RNAi: Double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, vol. 101, no. 1, 31 March 2000 (2000-03-31), pages 25-33, XP002208683 ISSN: 0092-8674 the whole document	1-240
Y	BASS BRENDA L: "Double-stranded RNA as a template for gene silencing" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, vol. 101, no. 3, 28 April 2000 (2000-04-28), pages 235-238, XP002194756 ISSN: 0092-8674 figure 1	1-240
Y	UHLMANN E ET AL: "ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDES: A NEW THERAPEUTIC PRINCIPLE" CHEMICAL REVIEWS, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, US, vol. 90, no. 4, 1 June 1990 (1990-06-01), pages 543-584, XP000141412 ISSN: 0009-2665 the whole document	20-30, 60-70, 99-109, 140-150, 180-190, 219-229
Y	PARRISH S., FLEENOR J., ET AL.: "Functional Anatomy of a dsRNA trigger: differential requirement for the two trigger strands in RNA interference." MOL. CELL, vol. 6, November 2000 (2000-11), pages 1077-187, XP002226361 the whole document	1-240
Y,P	AMBROS VICTOR: "Dicing up RNAs" SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE,, US, vol. 293, no. 5531, 3 August 2001 (2001-08-03), pages 811-813, XP002183122 ISSN: 0036-8075 the whole document	1-240

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/00152

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y,P	ELBASHIR SAYDA M ET AL: "RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs" GENES AND DEVELOPMENT, COLD SPRING HARBOR LABORATORY PRESS, NEW YORK, US, vol. 15, no. 2, 15 January 2001 (2001-01-15), pages 188-200, XP002204651 ISSN: 0890-9369 the whole document -----	1-240
A	WO 94 01550 A (AGRAWAL SUDHIR ;HYBRIDON INC (US); TANG JIN YAN (US)) 20 January 1994 (1994-01-20) -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/00152

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0044895	A	03-08-2000	DE 19956568 A1 AT 222953 T AU 3271300 A WO 0044895 A1 DE 10080167 D2 DE 50000414 D1 EP 1144623 A1 EP 1214945 A2	17-08-2000 15-09-2002 18-08-2000 03-08-2000 28-02-2002 02-10-2002 17-10-2001 19-06-2002
WO 9805770	A	12-02-1998	DE 19631919 A1 WO 9805770 A2 EP 0918853 A2	12-02-1998 12-02-1998 02-06-1999
WO 9932619	A	01-07-1999	AU 743798 B2 AU 1938099 A CA 2311999 A1 EP 1042462 A1 JP 2002516062 T WO 9932619 A1	07-02-2002 12-07-1999 01-07-1999 11-10-2000 04-06-2002 01-07-1999
WO 0044914	A	03-08-2000	AU 2634800 A EP 1147204 A1 WO 0044914 A1 US 2002114784 A1	18-08-2000 24-10-2001 03-08-2000 22-08-2002
WO 9401550	A	20-01-1994	AT 171210 T AU 4770093 A CA 2139319 A1 CZ 9403332 A3 DE 69321122 D1 EP 0649467 A1 FI 946201 A HU 69981 A2 JP 8501928 T NO 945020 A NZ 255028 A PL 307025 A1 WO 9401550 A1	15-10-1998 31-01-1994 20-01-1994 12-07-1995 22-10-1998 26-04-1995 30-12-1994 28-09-1995 05-03-1996 28-02-1995 24-03-1997 02-05-1995 20-01-1994

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/00152

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C12N15/11 A61K31/713 C12N15/88 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C12N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, SEQUENCE SEARCH

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00 44895 A (KREUTZER ROLAND ;LIMMER STEPHAN (DE)) 3. August 2000 (2000-08-03) das ganze Dokument	1-240
Y	WO 98 05770 A (ROTHBARTH KARSTEN ;JOSWIG GABY (DE); WERNER DIETER (DE); SCHUBERT) 12. Februar 1998 (1998-02-12) das ganze Dokument	1-240
Y	WO 99 32619 A (CARNEGIE INST OF WASHINGTON ;MONTGOMERY MARY K (US); FIRE ANDREW ()) 1. Juli 1999 (1999-07-01) das ganze Dokument	1-240
Y	WO 00 44914 A (FARRELL MICHAEL J ;LI YIN XIONG (US); KIRBY MARGARET L (US); MEDIC) 3. August 2000 (2000-08-03) das ganze Dokument	1-240

-/-

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. Januar 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

27/01/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Armandola, E

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
Y	ZAMORE PHILLIP D ET AL: "RNAi: Double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, Bd. 101, Nr. 1, 31. März 2000 (2000-03-31), Seiten 25-33, XP002208683 ISSN: 0092-8674 das ganze Dokument ---	1-240
Y	BASS BRENDA L: "Double-stranded RNA as a template for gene silencing" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, Bd. 101, Nr. 3, 28. April 2000 (2000-04-28), Seiten 235-238, XP002194756 ISSN: 0092-8674 Abbildung 1 ---	1-240
Y	UHLMANN E ET AL: "ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDES: A NEW THERAPEUTIC PRINCIPLE" CHEMICAL REVIEWS, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, US, Bd. 90, Nr. 4, 1. Juni 1990 (1990-06-01), Seiten 543-584, XP000141412 ISSN: 0009-2665 das ganze Dokument ---	20-30, 60-70, 99-109, 140-150, 180-190, 219-229
Y	PARRISH S., FLEENOR J., ET AL.: "Functional Anatomy of a dsRNA trigger: differential requirement for the two trigger strands in RNA interference." MOL. CELL, Bd. 6, November 2000 (2000-11), Seiten 1077-187, XP002226361 das ganze Dokument ---	1-240
Y,P	AMBROS VICTOR: "Dicing up RNAs" SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE,, US, Bd. 293, Nr. 5531, 3. August 2001 (2001-08-03), Seiten 811-813, XP002183122 ISSN: 0036-8075 das ganze Dokument ---	1-240

-/--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/00152

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y,P	ELBASHIR SAYDA M ET AL: "RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs" GENES AND DEVELOPMENT, COLD SPRING HARBOR LABORATORY PRESS, NEW YORK, US, Bd. 15, Nr. 2, 15. Januar 2001 (2001-01-15), Seiten 188-200, XP002204651 ISSN: 0890-9369 das ganze Dokument	1-240
A	WO 94 01550 A (AGRAWAL SUDHIR ;HYBRIDON INC (US); TANG JIN YAN (US)) 20. Januar 1994 (1994-01-20)	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/00152

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0044895 A	03-08-2000	DE 19956568 A1	17-08-2000
		AT 222953 T	15-09-2002
		AU 3271300 A	18-08-2000
		WO 0044895 A1	03-08-2000
		DE 10080167 D2	28-02-2002
		DE 50000414 D1	02-10-2002
		EP 1144623 A1	17-10-2001
		EP 1214945 A2	19-06-2002
WO 9805770 A	12-02-1998	DE 19631919 A1	12-02-1998
		WO 9805770 A2	12-02-1998
		EP 0918853 A2	02-06-1999
WO 9932619 A	01-07-1999	AU 743798 B2	07-02-2002
		AU 1938099 A	12-07-1999
		CA 2311999 A1	01-07-1999
		EP 1042462 A1	11-10-2000
		JP 2002516062 T	04-06-2002
		WO 9932619 A1	01-07-1999
WO 0044914 A	03-08-2000	AU 2634800 A	18-08-2000
		EP 1147204 A1	24-10-2001
		WO 0044914 A1	03-08-2000
		US 2002114784 A1	22-08-2002
WO 9401550 A	20-01-1994	AT 171210 T	15-10-1998
		AU 4770093 A	31-01-1994
		CA 2139319 A1	20-01-1994
		CZ 9403332 A3	12-07-1995
		DE 69321122 D1	22-10-1998
		EP 0649467 A1	26-04-1995
		FI 946201 A	30-12-1994
		HU 69981 A2	28-09-1995
		JP 8501928 T	05-03-1996
		NO 945020 A	28-02-1995
		NZ 255028 A	24-03-1997
		PL 307025 A1	02-05-1995
		WO 9401550 A1	20-01-1994